

10.11.2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

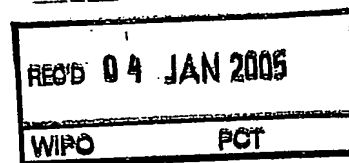
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年10月15日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-354917  
[ST. 10/C]: [JP2003-354917]

出 願 人  
Applicant(s): 宇部興産株式会社  
参天製薬株式会社

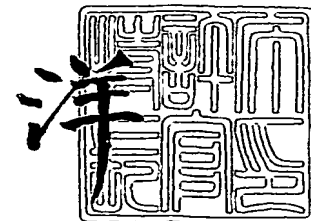


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年12月16日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 P030514  
【提出日】 平成15年10月15日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D245/06  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 の 5 宇部興産株式会社宇部研究所内  
    【氏名】 萩原 昌彦  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 の 5 宇部興産株式会社宇部研究所内  
    【氏名】 小森 健一  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 の 5 宇部興産株式会社宇部研究所内  
    【氏名】 砂本 秀利  
【発明者】  
    【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 の 5 宇部興産株式会社宇部研究所内  
    【氏名】 西田 洋  
【発明者】  
    【住所又は居所】 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社 研究所内  
    【氏名】 松木 雄  
【発明者】  
    【住所又は居所】 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社 研究所内  
    【氏名】 中島 正  
【発明者】  
    【住所又は居所】 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社 研究所内  
    【氏名】 秦野 正和  
【発明者】  
    【住所又は居所】 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社 研究所内  
    【氏名】 原 英彰  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000000206  
    【氏名又は名称】 宇部興産株式会社  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000177634  
    【氏名又は名称】 参天製薬株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100083149  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 日比 紀彦

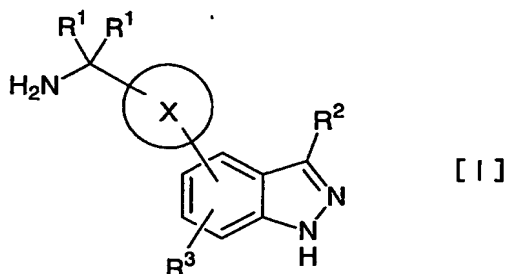
【選任した代理人】  
【識別番号】 100060874  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 岸本 瑛之助  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100079038  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 渡邊 彰  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100069338  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 清末 康子  
【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 189822  
【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 図面 1  
【物件名】 要約書 1

## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項 1】

下記一般式 [I] で表される化合物またはその塩。

## 【化 1】



【式中、

環 X はベンゼン環またはピリジン環を示し；

R<sup>1</sup> は水素原子またはアルキル基を示し；

R<sup>2</sup> と R<sup>3</sup> は同一または異なって、水素原子、アルキル基、アルケニル基、カルボキシ基、そのエステル若しくはそのアミド、アリール基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を示し；

上記で規定した各アルキル基、アルケニル基およびアリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、ヒドロキシイミノ基およびアルコキシイミノ基からなる群より選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい。]

## 【請求項 2】

一般式 [I] において、

環 X がベンゼン環またはピリジン環を示し；

R<sup>1</sup> がアルキル基を示し；

R<sup>2</sup> が水素原子、ヒドロキシ基若しくはヒドロキシイミノ基で置換されていてもよいアルキル基、アルケニル基、カルボキシ基、そのエステル若しくはそのアミド、アミノ基またはシアノ基を示し；

R<sup>3</sup> が水素原子、アルケニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 3】

一般式 [I] において、

環 X がベンゼン環またはピリジン環を示し；

R<sup>1</sup> がメチル基を示し；

R<sup>2</sup> が水素原子、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシイミノメチル基、ビニル基、1-メチルビニル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アミノ基またはシアノ基を示し；

R<sup>3</sup> が水素原子、1-メチルビニル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 4】

一般式 [I] において、

環 X がベンゼン環またはピリジン環を示し；

R<sup>1</sup> がアルキル基を示し；

R<sup>2</sup> が水素原子、カルボキシ基、そのエステル若しくはそのアミドまたはアミノ基を示し；

R<sup>3</sup> が水素原子、アミノ基、アルキルアミノ基またはニトロ基を示す請求項 1 記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 5】

一般式 [I] において、

環Xがベンゼン環またはピリジン環を示し;

R<sup>1</sup>がメチル基を示し;

R<sup>2</sup>が水素原子、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、アミノカルボニル基またはアミノ基を示し;

R<sup>3</sup>が水素原子、アミノ基、ジメチルアミノ基またはニトロ基を示す請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項6】

一般式 [I] において、

環Xがインダゾール環の5位に置換している請求項1～5記載の化合物またはその塩。

【請求項7】

- ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール、
- ・ 1-アセチル-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール、
- ・ 5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-1H-インダゾール、
- ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ニトロ-1H-インダゾール、
- ・ 4-アミノ-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール、
- ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ベンジルアミノ-1H-インダゾール、
- ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-メチルアミノ-1H-インダゾール、
- ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-1H-インダゾール、
- ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-カルボキシ-1H-インダゾール、
- ・ 3-アミノカルボニル-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール、
- ・ 3-アミノ-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール、
- ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-ヒドロキシイミノメチル-1H-インダゾール、
- ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-シアノ-1H-インダゾール、
- ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-ヒドロキシメチル-1H-インダゾール、
- ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-(1-メチルビニル)-1H-インダゾール、および、
- ・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ジメチルアミノ-1H-インダゾールからなる群より選択される化合物またはその塩。

【請求項8】

請求項1～7のいずれか1記載の化合物またはその塩を含有する医薬。

【請求項9】

請求項1～7のいずれか1記載の化合物またはその塩を有効成分とするRhoキナーゼ阻害剤。

【請求項10】

請求項1～7のいずれか1記載の化合物またはその塩を有効成分とする緑内障治療剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】新規インダゾール誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬として有用な新規インダゾール誘導体またはその塩に関する。本発明に係るインダゾール誘導体は、Rhoキナーゼ阻害作用を有し、Rhoキナーゼが関与する疾患、例えば、緑内障等の眼疾患治療剤として有用である。

【背景技術】

【0002】

低分子量GTP結合タンパク質であるRhoは種々の細胞膜受容体からのシグナルにより活性化される。活性化されたRhoは、Rhoキナーゼ情報伝達系およびアクトミオシン情報伝達系を介して、平滑筋収縮、細胞の形態変化、細胞運動、細胞分裂、細胞間接着、血小板凝集、白血球凝集、癌細胞の浸潤・亢進等、種々の細胞現象の分子スイッチとして機能する。

【0003】

また、これらの細胞現象が、高血圧症、狭心症、喘息、抹消循環障害、早産、動脈硬化症、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、AIDS、受精および受精卵の着床、骨粗鬆症、脳機能障害、細菌の消化管障害、緑内障、網膜症等の疾患に深く関与していることが知られている。

【0004】

したがって、Rhoを阻害することで、前記のRhoが関与する疾患の予防および／または治療が可能になると考えられている。

【0005】

一方、Rhoを介する情報伝達系の下流に存在するRhoキナーゼを阻害することによっても、Rhoによる種々の細胞現象を抑制できることが知られている。

【0006】

すなわち、Rhoキナーゼを阻害する化合物は、前記のRhoが関与する疾患、例えば、高血圧症、狭心症、喘息、抹消循環障害、早産、動脈硬化症、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、AIDS、受精および受精卵の着床、骨粗鬆症、脳機能障害、細菌の消化管障害、緑内障、網膜症等の有効な予防および／または治療剤となると考えられている（特許文献1）。

【0007】

Rhoキナーゼ阻害剤は、一般的にRhoの活性化に伴い活性化されるセリン／スレオニンキナーゼの阻害剤として定義されている。そのRhoキナーゼ阻害剤には、ROK $\alpha$ （ROCK-II）、p160ROCK（ROK $\beta$ 、ROCK-I）、その他のセリン／スレオニン活性を有するタンパク質を阻害する化合物が含まれる。

【0008】

公知のRhoキナーゼ阻害剤としては、特許文献1に開示されているアミド誘導体、特許文献2、非特許文献1および特許文献3に開示されているイソキノリンスルホニル誘導体、特許文献4に開示されているヘテロサイクルアミノ誘導体、特許文献5に開示されているインダゾール誘導体、特許文献6および特許文献7に開示されているキナゾリン誘導体等が挙げられる。

【0009】

また、Rhoキナーゼ阻害剤が緑内障の治療剤として有用であることが特許文献8および特許文献9に開示されている。

【0010】

しかしながら、上記いずれの文献にも本発明に係る化合物についての具体的な開示はない。

【特許文献1】国際公開WO98/06433号パンフレット

【特許文献2】国際公開WO97/23222号パンフレット

【非特許文献1】Nature, 389, 990-994 (1997)

【特許文献3】国際公開WO99/64011号パンフレット

【特許文献4】国際公開WO01/56988号パンフレット

【特許文献5】国際公開WO02/100833号パンフレット

【特許文献6】国際公開WO02/076976号パンフレット

【特許文献7】国際公開WO02/076977号パンフレット

【特許文献8】国際公開WO00/09162号パンフレット

【特許文献9】国際公開WO00/57914号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

医薬として有用な新規インダゾール誘導体を創製すること、また、その誘導体の新たな薬理作用を見出すことは非常に興味のある課題である。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明者等は、上記の課題を解決するために新規インダゾール誘導体の合成研究を行い、数多くの新規化合物を創製することに成功した。

【0013】

また、本発明に係るインダゾール誘導体（以下、特記なき限り、これを「本インダゾール誘導体」とする）の医薬としての有用性を種々検討したところ、本インダゾール誘導体はRhokinase阻害作用を有し、Rhokinaseが関与する疾患の治療剤として有用であることを見出した。

【0014】

さらに、本インダゾール誘導体のRhokinaseが関与する具体的な疾患への適用を検証するために、本インダゾール誘導体の眼圧下降作用についても検討した。その結果、本インダゾール誘導体は優れた眼圧下降作用を有しており、緑内障等の眼疾患治療剤としても有用であることを併せて見出し、本発明を完成させた。

【0015】

すなわち、本発明は、下記一般式[I]で表される化合物またはその塩（以下、特記なき限り、これを「本発明化合物」とする）および本発明化合物を含有する医薬に関し、より詳しくは、本発明化合物を有効成分とするRhokinase阻害剤に関するものであり、例えば、緑内障等の眼疾患治療剤に関するものである。

【0016】

本発明化合物は、以下1～5)に示す化学構造的特徴を有する：

1) インダゾール環を主骨格とする。

【0017】

2) 環Xがインダゾール環に直接結合している。

【0018】

3) 環Xがアミノ基で置換されたアルキル基を有する。

【0019】

4) アミノ基がアルキル基の1位に置換している。

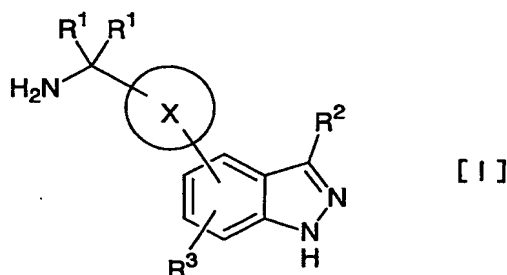
【0020】

5) アミノ基が置換した炭素原子は不斉炭素原子とはならない。

【0021】

それら1～5)の各構造的特徴および／またはそれらの組み合わせが、本発明化合物のRhokinase阻害作用の発現に非常に重要である。

## 【化1】



## 【0022】

〔式中、

環Xはベンゼン環またはピリジン環を示し；

R<sup>1</sup>は水素原子またはアルキル基を示し；

R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は同一または異なって、水素原子、アルキル基、アルケニル基、カルボキシ基、そのエステル若しくはそのアミド、アリール基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を示し；

上記で規定した各アルキル基、アルケニル基およびアリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、ヒドロキシイミノ基およびアルコキシイミノ基からなる群より選択される1または複数の基で置換されていてもよい。以下、同じ。〕

【発明の効果】

## 【0023】

本発明は、医薬として有用な新規インダゾール誘導体またはその塩を提供する。特に本発明に係るインダゾール誘導体は、優れたRhoキナーゼ阻害作用を有し、Rhoキナーゼが関与する疾患、例えば、緑内障等の眼疾患治療剤として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

## 【0024】

前記で規定した各基について以下に詳しく説明する。

## 【0025】

ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を示す。

## 【0026】

アルキル基とは、炭素原子数1～6個の直鎖または分枝のアルキルを示す。具体例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル等が挙げられる。

## 【0027】

アルコキシ基とは、炭素原子数1～6個の直鎖または分枝のアルコキシを示す。具体例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、n-ヘキシルオキシ等が挙げられる。

## 【0028】

アルケニル基とは、炭素原子数が2から6個の直鎖または分枝のアルケニルを示す。具体例として、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、1-メチルビニル基、3-ブテニル基、3-ペンテニル基、4-ヘキセニル基等が挙げられる。

## 【0029】

アリール基とは、炭素数が6～14個の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素を示す。具体例として、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。

## 【0030】

カルボキシ基のエステルとは、アルキルアルコール、アリールアルコール等とのエステルを示す。アルキルアルコールの具体例として、メタノール、エタノール、プロパノール



、ブタノール等が挙げられ、アリールアルコールの具体例として、フェノール、ナフトール等が挙げられる。

#### 【0031】

カルボキシ基のアミドとは、アンモニアまたは1級若しくは2級アミン等とのアミドを示す。アミンはアルキルアミンまたはアリールアミンであってよく、アルキルアミンの具体例として、メチルアミン、エチルアミン、エチルメチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン等が挙げられ、アリールアミンの具体例として、アニリン、メチルフェニルアミン、エチルフェニルアミン、ジフェニルアミン等が挙げられる。

#### 【0032】

本発明化合物が、ヒドロキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基若しくはアリールアミノ基を置換基として有する場合、それらの基は保護基で保護されていてもよい。

#### 【0033】

ヒドロキシ基の保護基とは、ベンジルオキシメチル基、アリル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、トリチル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等の置換または無置換アルキル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル等のエステル；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の置換または無置換シリル基等のヒドロキシ基の保護基として汎用されるものを示す。

#### 【0034】

アミノ基、アルキルアミノ基またはアリールアミノ基の保護基とは、アリル基、ベンジル基、トリチル基、(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル基、ジフェニルメチル基等の置換または無置換のアルキル基；ホルミル基、アセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ピコリノイル基、ベンゾイル基等のアシル基；メトキシカルボニル基、イソプロトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基等のエステル基；メタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル基等の置換または無置換のスルホニル基等のアミノ基、アルキルアミノ基またはアリールアミノ基の保護基として汎用されるものを示す。

#### 【0035】

また、本発明化合物のインダゾール環の窒素原子は、保護基で保護されていてもよい。

#### 【0036】

インダゾール環の窒素原子の保護基とは、アリル基、ベンジル基、トリチル基、(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル基、ジフェニルメチル基等の置換または無置換のアルキル基；ホルミル基、アセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ピコリノイル基、ベンゾイル基等のアシル基；メトキシカルボニル基、イソプロトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジフェニルメトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基等のエステル基；メタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル基等の置換または無置換のスルホニル基等のインダゾール環の窒素原子の保護基として汎用されるものを示す。

#### 【0037】

本発明化合物における『塩』とは、医薬として許容される塩であれば、特に制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、乳酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸との塩、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニア、ヨウ化メチル等との四級塩等が挙げ

られる。

【0038】

本発明化合物に幾何異性体、例えばシン-アンチ (syn-anti) 異性体が存在する場合は、そのような異性体も本発明の範囲に含まれる。

【0039】

さらに本発明化合物は水和物または溶媒和物の形態をとっていてもよい。

【0040】

本発明化合物における好ましい例としては、一般式 [I] で規定された各基が以下の基から選択され、若しくはそれらの組み合わせからなる化合物またはその塩が挙げられる：

環X：ベンゼン環またはピリジン環を示し；

R<sup>1</sup>：アルキル基を示し；

R<sup>2</sup>：水素原子、ヒドロキシ若しくはヒドロキシイミノ基で置換されていてもよいアルキル基、アルケニル基、カルボキシ基、そのエステル若しくはそのアミド、アミノ基またはシアノ基を示し；

R<sup>3</sup>：水素原子、アルケニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を示す。

【0041】

より好ましい例としては、一般式 [I] で規定された各基が以下の基から選択され、若しくはそれらの組み合わせからなる化合物またはその塩が挙げられる：

環X：ベンゼン環またはピリジン環を示し；

R<sup>1</sup>：メチル基を示し；

R<sup>2</sup>：水素原子、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシイミノメチル基、ビニル基、1-メチルビニル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アミノ基またはシアノ基を示し；

R<sup>3</sup>：水素原子、1-メチルビニル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を示す。

【0042】

本発明化合物における別の好ましい例としては、一般式 [I] で規定された各基が以下の基から選択され、若しくはそれらの組み合わせからなる化合物またはその塩が挙げられる：

環X：ベンゼン環またはピリジン環を示し；

R<sup>1</sup>：アルキル基を示し；

R<sup>2</sup>：水素原子、カルボキシ基、そのエステル若しくはそのアミドまたはアミノ基を示し；

R<sup>3</sup>：水素原子、アミノ基またはニトロ基を示す。

【0043】

別のより好ましい例としては、一般式 [I] で規定された各基が以下の基から選択され、若しくはそれらの組み合わせからなる化合物またはその塩が挙げられる：

環X：ベンゼン環またはピリジン環を示し；

R<sup>1</sup>：メチル基を示し；

R<sup>2</sup>：水素原子、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、アミノカルボニル基またはアミノ基を示し；

R<sup>3</sup>：水素原子、アミノ基またはニトロ基を示す。

【0044】

本発明化合物は前述したとおり、以下1～5) に示す化学構造的特徴を有し、また、それら1～5) の各構造的特徴および/またはそれらの組み合わせが、本発明化合物のRhokinase阻害作用の発現に非常に重要である：

1) インダゾール環を主骨格とする。

【0045】

2) 環Xがインダゾール環に直接結合している。

【0046】

3) 環Xがアミノ基で置換されたアルキル基を有する。

【0047】

4) アミノ基はアルキル基の1位に置換している。

【0048】

5) アミノ基が置換した炭素原子が不斉炭素原子とはならない。

【0049】

特に、環Xがインダゾール環の5位に直接結合している本発明化合物が、優れたRhokinase阻害作用を示し、この位置に環Xが置換された本発明化合物がより好ましい。

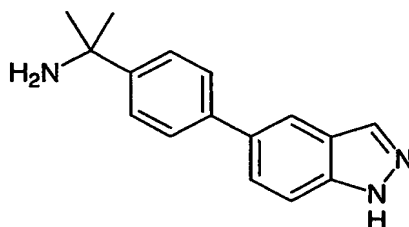
【0050】

本発明化合物における特に好ましい具体例として、以下に示す化合物またはその塩が挙げられる。尚、特記なき限り、化学構造式中、Meはメチル基を、Bnは、ベンジル基を、Acはアセチル基を、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を表す。

【0051】

・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール

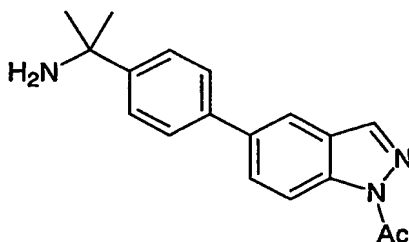
【化2】



【0052】

・ 1-アセチル-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール

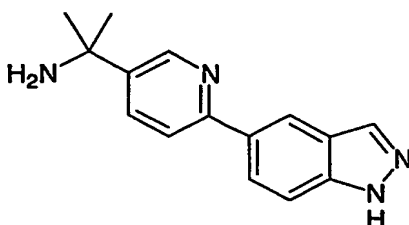
【化3】



【0053】

・ 5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-1H-インダゾール

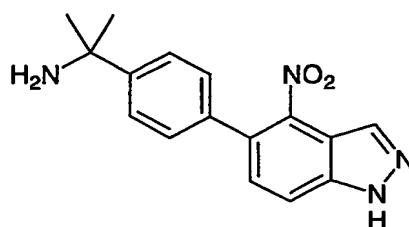
【化4】



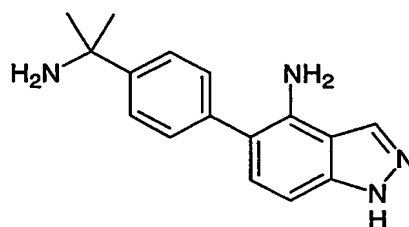
【0054】

・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ニトロ-1H-インダ

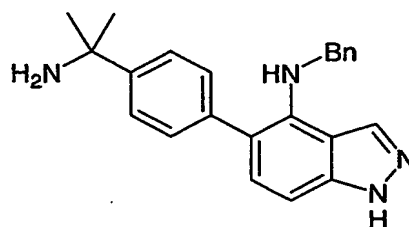
ゾール  
【化5】



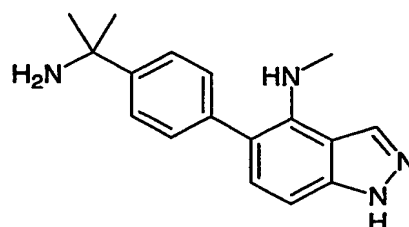
【0055】  
・ 4-アミノ-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダ  
ゾール  
【化6】



【0056】  
・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ベンジルアミノ-1H-  
インダゾール  
【化7】

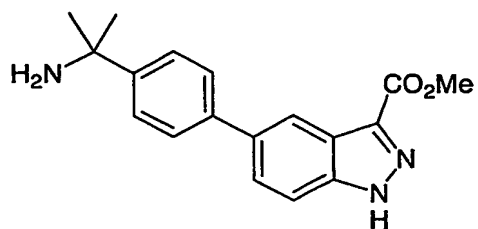


【0057】  
・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-メチルアミノ-1H-  
インダゾール  
【化8】



【0058】  
・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-  
1H-インダゾール

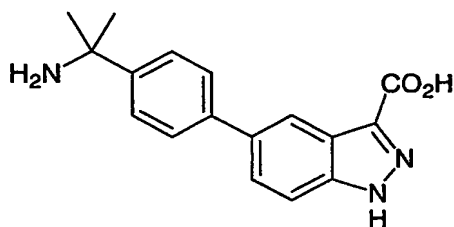
【化 9】



【0059】

・ 5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] - 3-カルボキシ-1H-インダゾール

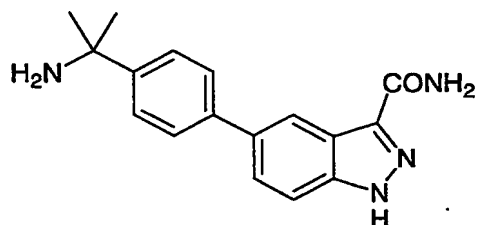
【化 10】



【0060】

・ 3-アミノカルボニル-5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] - 1H-インダゾール

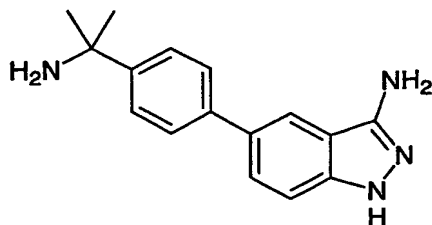
【化 11】



【0061】

・ 3-アミノ-5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] - 1H-インダゾール

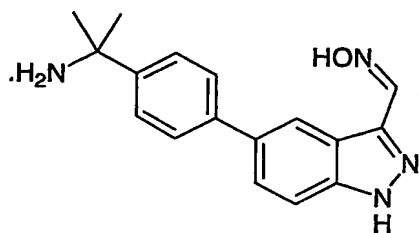
【化 12】



【0062】

・ 5- [4- (1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル] - 3-ヒドロキシイミノメチル-1H-インダゾール

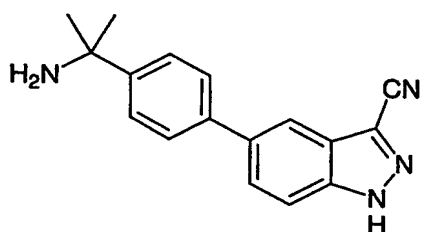
【化13】



【0063】

・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-シアノ-1H-インダゾール

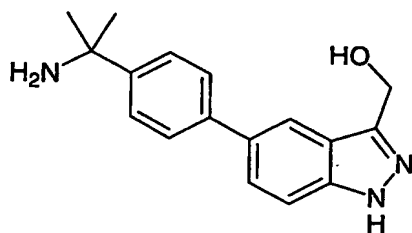
【化14】



【0064】

・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-ヒドロキシメチル-1H-インダゾール

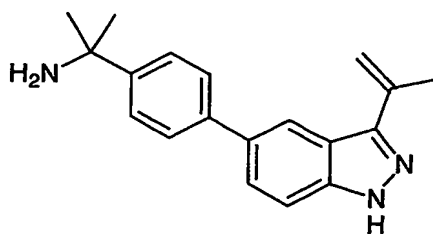
【化15】



【0065】

・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-(1-メチルビニル)-1H-インダゾール

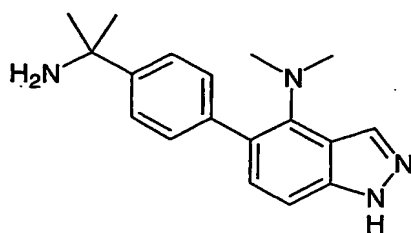
【化16】



【0066】

・ 5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ジメチルアミノ-1H-インダゾール

## 【化17】

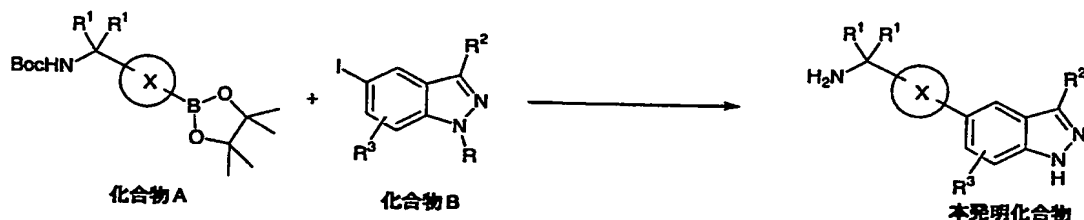


## 【0067】

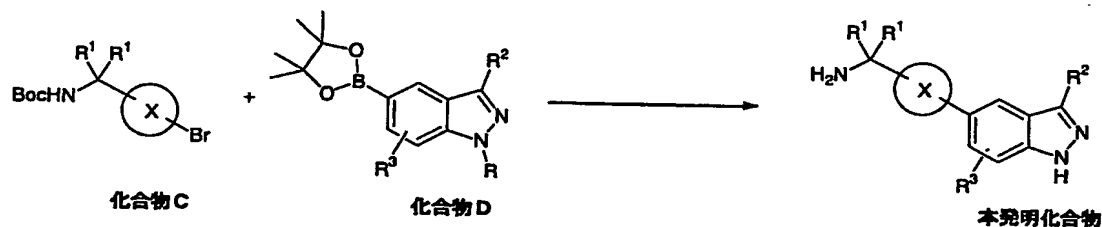
本発明化合物の代表的な製造方法を下記に記す。尚、本発明化合物の個々の具体的な製造方法については、後述の実施例【製造例の項】で詳細に説明する。

## 【化18】

## 合成経路1



## 合成経路2



## 【0068】

合成経路1または合成経路2：化合物Aと化合物Bまたは化合物Cと化合物Dとを有機溶媒中、金属触媒および塩基存在下、カップリング反応させることで本発明化合物を得ることができる。

## 【0069】

上記の製造方法において、製造の便宜上、保護基を使用した場合には、その保護基を汎用される方法にて除去することができる。

## 【0070】

インダゾール環の置換基は、当初から所望の置換基を導入しておいてもよく、また、上記の方法により基本骨格を製造した後に、酸化、還元、アルキル化、エステル化、アミド化、オキシム化、脱水反応、脱保護反応および／またはそれらの反応を組み合わせた汎用される合成方法を使用して、基本骨格に所望の置換基を導入してもよい。

## 【0071】

本発明化合物の合成中間体の製造方法については、後述の実施例【製造例の項】で詳述する。

## 【0072】

本発明化合物の有用性を見出すため、本発明化合物のRhoキナーゼ阻害活性について評価検討した。その詳細は後述の実施例【薬理試験の項（Rhoキナーゼ阻害活性評価試

験) ] で説明するが、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー、274巻、32418頁、1999年発行 [ J. Biol. Chem., 274, 32418 (1999) ] に記載の貝淵等の方法および市販の活性型 ROCK II [ アップステイツ バイオテクノロジー、カタログ 番号 14-338, (5Unit/50 $\mu$ l) [ upstate biotechnology, Catalog No. 14-338, (5Unit/50 $\mu$ l) ] ] 付属の説明書記載の方法に準じて、本発明化合物の R h o キナーゼ阻害活性を評価検討した。その結果、本発明化合物は優れた R h o キナーゼ阻害作用を有しており、R h o キナーゼが関与する疾患の治療剤として非常に有用であることを見出した。

#### 【0073】

さらに本発明化合物の R h o キナーゼが関与する具体的な疾患への適用を検証するために、本発明化合物の眼圧下降作用についても検討した。その詳細は後述の実施例 [ 薬理試験の項 (眼圧下降作用測定試験) ] で説明するが、カニクイザル (性別: 雄性、一群 4 匹、あるいは 6 匹) に本発明化合物を点眼投与したところ、本発明化合物は優れた眼圧下降作用を有しており、緑内障等の眼疾患の治療剤としても有用であることも併せて見出した。

#### 【0074】

前述したように R h o キナーゼは、高血圧症、狭心症、喘息、抹消循環障害、早産、動脈硬化症、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、A I D S、受精および受精卵の着床、骨粗鬆症、脳機能障害、細菌の消化管障害、緑内障、網膜症等の疾患と深く関係していることが知られている。したがって、本発明化合物は R h o キナーゼの関与するそれら疾患の治療剤として非常に期待されるものである。

#### 【0075】

また、本発明における R h o キナーゼ阻害剤とは R h o の活性化に伴い活性化されるセリン/スレオニンキナーゼを阻害する化合物を意味する。

#### 【0076】

さらに本発明における緑内障としては、原発性開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑内障、高眼圧症、急性閉塞隅角緑内障、慢性閉塞隅角緑内障、混合型緑内障、ステロイド緑内障、アミロイド緑内障、血管新生緑内障、悪性緑内障、水晶体の嚢性緑内障、台地状虹彩シンドローム (plateau iris syndrom) 等が例示される。

#### 【0077】

本発明化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型として、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、点眼剤等が挙げられ、それらは汎用される技術を組合わせて使用することで製剤化することができる。

#### 【0078】

例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤は、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム等の賦形剤、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等のコーティング剤、パラオキシ安息香酸エチル、ベンジルアルコール等の安定化剤、甘味料、酸味料、香料等の矯味矯臭剤等を必要に応じて本発明化合物に組合わせて、調製することができる。

#### 【0079】

また、注射剤、点眼剤等の非経口剤は、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等の等張化剤、リン酸、リン酸塩、クエン酸、酢酸、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸、トロメタモール等の緩衝剤、塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の pH 調節剤、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、マクロゴール 4000、精製大豆レシチン、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシブ



ロピレン (30) グリコール等の可溶化または分散剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース系高分子、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等の増粘剤、エデト酸、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、汎用のソルビン酸、ソルビン酸カリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール等の保存または防腐剤、クロロブタノール、ベンジルアルコール、リドカイン等の無痛化剤を必要に応じて本発明化合物に組合わせて、調製することができる。

【0080】

尚、注射剤または点眼剤の場合、pHは4.0～8.0に設定することが望ましく、また、浸透圧比は1.0付近に設定することが望ましい。

【0081】

本発明化合物の投与量は、症状、年齢、剤型等により適宜選択して使用することができる。例えば、経口剤であれば通常1日当たり0.01～1000mg、好ましくは1～100mgを1回または数回に分けて投与することができる。

【0082】

また、点眼剤であれば通常0.0001%～10% (w/v)、好ましくは0.01%～5% (w/v) の濃度のものを1回または数回に分けて投与することができる。

【0083】

以下に本発明化合物 (実施例1～13) および合成中間体 (参考例1～19) の製造例、製剤例ならびに薬理試験の結果を示す。尚、これらの例示は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。また、実施例の物性におけるRf値は、薄層クロマトグラフィー (メルク社製、TLCプレートシリカゲル60F<sub>25</sub>4 (商品名)) を用いて測定した値である。

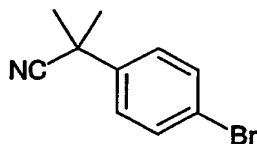
【0084】

[製造例]

(参考例1)

4-ブロモ-1-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゼン (参考化合物1-1) の合成

【化19】



【0085】

4-ブロモフェニルアセトニトリル100g (510mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド1500ml溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら水素化ナトリウム (鉍物油60%分散物) 45g (1100mmol) を0℃で分割添加した。次いでヨウ化メチル95ml (1500mmol) を撹拌下0℃で滴下し、10℃で1時間撹拌した。

【0086】

反応終了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液900gにゆっくり注加し、水500mlを加えた後、酢酸エチル2000mlで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより、標記の化合物110gを茶褐色油状物として得た。(収率96%)

Rf値: 0.78 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

【0087】

マススペクトル (CI, m/z): 224, 226 (M<sup>+</sup> + 1)。

【0088】

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.71(s, 6H), 7.32-7.38(m, 2H), 7.49-7.54(m, 2H)

。

## 【0089】

以下、参考化合物 1-1 の製造方法に準じて、参考化合物 1-2 を製造した。

## 【0090】

2-ブロモ-5-(1-シアノ-1-メチルエチル)ピリジン (参考化合物 1-2)

Rf 値: 0.32 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

## 【0091】

マススペクトル (CI, m/z): 225, 227 ( $M^+ + 1$ )。

## 【0092】

IR スペクトル (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2243。

## 【0093】

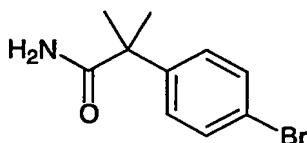
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.76 (s, 6H), 7.52 (dd,  $J_1=8.3\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (dd,  $J_1=8.3\text{Hz}$ ,  $J_2=2.7\text{Hz}$ , 1H), 8.50 (dd,  $J_1=2.7\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H)。

## 【0094】

(参考例 2)

1-(1-アミノカルボニル-1-メチルエチル)-4-ブロモベンゼン (参考化合物 2) の合成

## 【化 20】



## 【0095】

4-ブロモ-1-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゼン (参考化合物 1-1) 100 g (450 mmol) のトルエン 1000 ml 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらカリウムトリメチルシラノレート (純分 90%) 250 g (1800 mmol) を室温で添加し、加熱還流条件で 4.5 時間撹拌した。

## 【0096】

反応終了後、室温まで冷却し水 500 ml を滴下した。次いで室温で 25 分間撹拌後、生成した固体を濾取し、水 400 ml で洗浄することにより、標記の化合物 99 g を白色粉末として得た。(収率 92%)

融点: 139-141°C。

## 【0097】

Rf 値: 0.23 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

## 【0098】

マススペクトル (CI, m/z): 242, 244 ( $M^+ + 1$ )。

## 【0099】

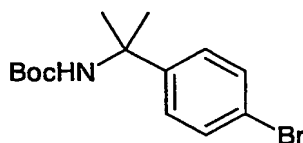
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.56 (s, 6H), 5.18 (brs, 1H), 5.52 (brs, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H)。

## 【0100】

(参考例 3)

4-ブロモ-1-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ベンゼン (参考化合物 3-1) の合成

## 【化 21】



## 【0101】

1-(1-アミノカルボニル-1-メチルエチル)-4-ブロモベンゼン (参考化合物 2) 99 g (410 mmol) の *tert*-ブタノール 1000 ml 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら [ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード] ベンゼン 260 g (600 mmol) を室温で添加し、加熱還流条件で 30 分間撹拌した。次いでピリジン 100 ml (1200 mmol) を添加し、加熱還流条件で 1 時間撹拌した。

## 【0102】

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮して、得られた残渣に 10 重量%クエン酸水溶液 500 g を加え、トルエン 2000 ml で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣に *n*-ヘキサン 200 ml を加えて生成した固体を濾取し、冷 *n*-ヘキサン 400 ml で洗浄することにより、標記の化合物 77 g を薄茶色粉末として得た。(収率 60%)

融点: 92-93°C。

## 【0103】

Rf 値: 0.56 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

## 【0104】

マススペクトル (CI, *m/z*): 314, 316 ( $M^+ + 1$ )。

## 【0105】

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.36 (brs, 9H), 1.59 (s, 6H), 4.90 (brs, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 2H)。

## 【0106】

以下、参考化合物 3-1 の製造方法に準じて、参考化合物 3-2 を製造した。

## 【0107】

2-ブロモ-5-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン (参考化合物 3-2)

融点: 100-103°C。

## 【0108】

Rf 値: 0.53 (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

## 【0109】

マススペクトル (CI, *m/z*): 315, 317 ( $M^+ + 1$ )。

## 【0110】

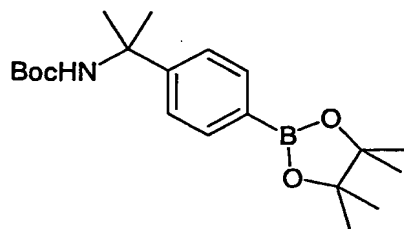
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.36 (brs, 9H), 1.61 (s, 6H), 4.94 (brs, 1H), 7.41, (dd,  $J_1=8.3\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (dd,  $J_1=8.3\text{Hz}$ ,  $J_2=2.7\text{Hz}$ , 1H), 8.40 (dd,  $J_1=2.7\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H)。

## 【0111】

(参考例 4)

1-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル [1, 3, 2] ジオキサボロラニル) ベンゼン (参考化合物 4) の合成

## 【化 2 2】



## 【0112】

4-ブロモ-1-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ベンゼン(参考化合物3-1) 50 g (160 mmol) のジエチルエーテル 800 ml 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 0.95 M sec-ブチルリチウム/n-ヘキサン溶液 370 ml (350 mmol) を -78℃ で滴下し、30 分間撹拌した。次いで 2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン 97 ml (480 mmol) を -78℃ で滴下し、-50℃ で 2 時間撹拌した。

## 【0113】

反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 300 g、次いで水 450 ml を注加し、分液した。水層は酢酸エチル 300 ml で再抽出し、有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣に n-ヘキサン 100 ml を加えて生成した固体を濾取し、混合溶媒(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1 (V/V)) 100 ml、n-ヘキサン 100 ml で順次洗浄することにより、標記の化合物 33 g を白色粉末として得た。(収率 57%)

融点: 142-144℃。

## 【0114】

Rf 値: 0.38 (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1 (V/V))。

## 【0115】

マスペクトル (CI, m/z): 362 (M<sup>+</sup> + 1)。

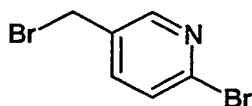
## 【0116】

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.10-1.50 (m, 21H), 1.61 (s, 6H), 4.93 (brs, 1H), 7.40 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.3 Hz, 2H)

(参考例 5)

2-ブロモ-5-ブロモメチルピリジン(参考化合物 5) の合成

## 【化 2 3】



## 【0117】

2-ブロモ-5-メチルピリジン 12 g (70 mmol) の 1,2-ジクロロエタン 100 ml 溶液に N-ブロモスクシンイミド 16 g (91 mmol)、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 0.40 g (2.4 mmol) を加え、85℃ で撹拌した。15 分後、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 0.40 g (2.4 mmol) を加えた。更に 15 分後、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 0.40 g (2.4 mmol) を加えて 15 分間撹拌した。

## 【0118】

反応終了後、反応溶液に水を加え、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1~9:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減

圧濃縮することにより、標記の化合物 15 g を白色粉末として得た。(収率: 89%)  
Rf 値: 0.63 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1 (V/V))。

【0119】

マススペクトル (CI, m/z): 250, 252, 254 ( $M^+ + 1$ )。

【0120】

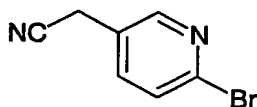
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 4.42(s, 2H), 7.49(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.61(dd,  $J_1=8.3\text{Hz}$ ,  $J_2=2.7\text{Hz}$ , 1H), 8.39(d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H)。

【0121】

(参考例 6)

2-ブロモ-5-シアノメチルピリジン (参考化合物 6) の合成

【化 24】



【0122】

2-ブロモ-5-ブロモメチルピリジン (参考化合物 5) 15.0 g (60.0 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド 150 ml 溶液にシアン化カリウム 7.80 g (120 mmol) を加え、60℃でゆっくりと 15 分間攪拌した。次いで、シアン化カリウムが完全に溶けるまで少しずつ水を加え、60℃で 15 分間攪拌した。

【0123】

反応終了後、反応溶液を酢酸エチル/飽和塩化アンモニウム水溶液に注加し、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1~7:3 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 9.24 g を微黄色粉末として得た。(収率: 61%)

Rf 値: 0.15 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

【0124】

マススペクトル (CI, m/z): 197, 199 ( $M^+ + 1$ )。

【0125】

IR スペクトル (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2253。

【0126】

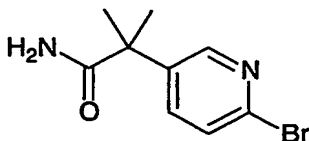
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 3.74(s, 2H), 7.61-7.53(m, 2H), 8.36-8.35(m, 1H)。

【0127】

(参考例 7)

5-(1-アミノカルボニル-1-メチルエチル)-2-ブロモベンゼン (参考化合物 7) の合成

【化 25】



【0128】

2-ブロモ-5-(1-シアノ-1-メチルエチル)ピリジン (参考化合物 1-2) 1.50 g (6.66 mmol) のジメチルスルホキシド 15 ml 溶液に、35%過酸化水素水 9.60 ml (93.3 mmol) 及び炭酸カリウム 1.86 g (13.5 mmol)

)を0℃で加え、15分間攪拌した。次いで、冷却浴をはずし、水浴下で2時間攪拌した。

【0129】

反応終了後、反応溶液を水200mlに注加し、1,2-ジクロロエタン500mlで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより、標記の化合物1.63gを白色粉末として得た。(収率 定量的)

Rf値:0.17 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1 (V/V))。

【0130】

マスペクトル (CI, m/z): 243, 245 ( $M^+ + 1$ )。

【0131】

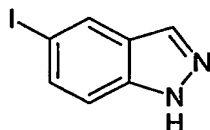
$^1\text{H-NMR}$ スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.61(s, 6H), 5.30(brs, 2H), 7.47(dd,  $J_1=8.5\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H), 7.59(dd,  $J_1=8.5\text{Hz}$ ,  $J_2=2.8\text{Hz}$ , 1H), 8.42(dd,  $J_1=2.8\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H)。

【0132】

(参考例8)

5-ヨード-1H-インダゾール (参考化合物8) の合成

【化26】



【0133】

5-アミノ-1H-インダゾール25.0g (188mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド320ml溶液に、6N塩酸95ml (570mmol)を0℃で滴下し、20分間攪拌した。次いで、亜硝酸ナトリウム13.6g (197mmol)の水75ml溶液を反応溶液の温度が10℃を超えないように滴下した。30分間攪拌後、ヨウ化カリウム32.8g (198mmol)を分割添加し、冷却浴をはずして室温まで徐々に昇温させた。

【0134】

反応終了後、反応溶液を水1000mlに注加し、水酸化ナトリウム水溶液で中和後、トルエン1500ml、500ml×2で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた粗結晶に酢酸エチル50mlを加え、加熱溶解し、n-ヘキサン300mlを添加し、生成した沈殿物を濾取することにより、標記の化合物5.80gを白色粉末として得た。(収率13%)

Rf値:0.45 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1 (V/V))。

【0135】

マスペクトル (CI, m/z): 245 ( $M^+ + 1$ )。

【0136】

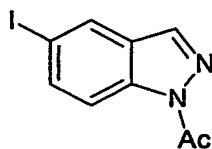
$^1\text{H-NMR}$ スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.30(ddd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.1\text{Hz}$ ,  $J_3=0.7\text{Hz}$ , 1H), 7.63(dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.01(d,  $J=1.1\text{Hz}$ , 1H), 8.14(dd,  $J_1=1.5\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H), 10.17(brs, 1H)。

【0137】

(参考例9)

1-アセチル-5-ヨード-1H-インダゾール (参考化合物9-1) の合成

## 【化 27】



## 【0138】

5-ヨード-1H-インダゾール (参考化合物 8) 1.02 g (4.18 mmol) に酢酸 10 ml 及び無水酢酸 20 ml を加え、室温で 30 分間攪拌した。

## 【0139】

反応終了後、反応溶液を水 300 ml に注加し、生成した沈殿物を濾取することにより、標記の化合物 1.08 g を白色粉末として得た。(収率 90%)

Rf 値: 0.49 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

## 【0140】

マスペクトル (CI, m/z): 287 ( $M^+ + 1$ )。

## 【0141】

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 2.78 (s, 3H), 7.81 (dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (dd,  $J_1=0.7\text{Hz}$ ,  $J_2=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.23 (ddd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=0.9\text{Hz}$ ,  $J_3=0.7\text{Hz}$ , 1H)。

## 【0142】

以下、参考化合物 9-1 の製造方法に準じて、参考化合物 9-2 ~ 3 を製造した。

## 【0143】

1-アセチル-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ヨード-1H-インダゾール (参考化合物 9-2)

Rf 値: 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

## 【0144】

マスペクトル (CI, m/z): 402 ( $M^+ + 1$ )。

## 【0145】

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.57 (s, 9H), 2.66 (s, 3H), 7.03 (brs, 1H), 7.80 (dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.19 (dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=0.5\text{Hz}$ , 1H), 8.46-8.47 (m, 1H)。

## 【0146】

1-アセチル-5-ヨード-3-(1-メチルビニル)-1H-インダゾール (参考化合物 9-3)

Rf 値: 0.73 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

## 【0147】

マスペクトル (CI, m/z): 327 ( $M^+ + 1$ )。

## 【0148】

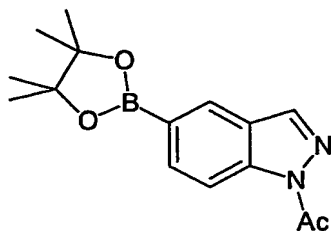
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 2.30 (dd,  $J_1=1.3\text{Hz}$ ,  $J_2=0.8\text{Hz}$ , 3H), 2.75 (s, 3H), 5.59-5.61 (m, 1H), 5.82-5.84 (m, 1H), 7.80 (dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.23-8.28 (m, 2H)。

## 【0149】

(参考例 10)

1-アセチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル [1, 3, 2] ジオキサボロラニル)-1H-インダゾール (参考化合物 10) の合成

## 【化 28】



## 【0150】

1-アセチル-5-ヨード-1H-インダゾール (参考化合物 9-1) 1.1 g (3.8 mmol) にジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 270 mg (0.38 mmol)、1,4-ジオキサン 18 ml を加えた。次いで、アルゴン気流下撹拌しながら 4,4,5,5-テトラメチル [1,3,2] ジオキサボロラン 1.7 ml (12 mmol)、トリエチルアミン 1.6 ml (12 mmol) を添加し、80℃で1時間撹拌した。

## 【0151】

反応終了後、反応溶液を水 50 ml に注加し、酢酸エチル 200 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 0.70 g を黄色粉末として得た。(収率 64%)

Rf 値: 0.41 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

## 【0152】

マススペクトル (CI, m/z): 287 ( $M^+ + 1$ )。

## 【0153】

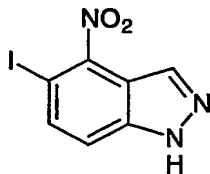
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.37 (s, 12H), 2.79 (s, 3H), 7.98 (dd,  $J_1 = 8.3\text{Hz}$ ,  $J_2 = 1.0\text{Hz}$ , 1H), 8.12 (d,  $J = 0.7\text{Hz}$ , 1H), 8.23 (dd,  $J_1 = 1.0\text{Hz}$ ,  $J_2 = 1.0\text{Hz}$ , 1H), 8.42 (ddd,  $J_1 = 8.3\text{Hz}$ ,  $J_2 = 1.0\text{Hz}$ ,  $J_3 = 0.7\text{Hz}$ , 1H)。

## 【0154】

(参考例 11)

5-ヨード-4-ニトロ-1H-インダゾール (参考化合物 11) の合成

## 【化 29】



## 【0155】

5-ヨード-1H-インダゾール (参考化合物 8) 1.57 g (6.43 mmol) の濃硫酸 25 ml 溶液に、硝酸 12.5 ml を 0℃でゆっくり滴下し、1時間撹拌した。その後、冷却浴をはずして室温まで徐々に昇温させた。

## 【0156】

反応終了後、反応溶液を氷水 150 ml にゆっくり注加し、水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチル 300 ml  $\times$  3 で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 0.90 g を黄色粉末



として得た。(収率48%)

Rf値: 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

【0157】

マススペクトル (CI, m/z): 290 ( $M^+ + 1$ )。

【0158】

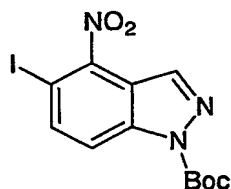
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.69 (dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.23 (d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H), 13.88 (brs, 1H)。

【0159】

(参考例12)

1-tert-ブトキシカルボニル-5-ヨード-4-ニトロ-1H-インダゾール (参考化合物12-1) の合成

【化30】



【0160】

5-ヨード-4-ニトロ-1H-インダゾール (参考化合物11) 898 mg (3.1 mmol) にN, N-ジメチルアミノピリジン 38.0 mg (0.31 mmol) 及びテトラヒドロフラン 18 ml を加えた。次いで、アルゴン気流下撹拌しながら二炭酸ジtert-ブチル 1.36 g (6.23 mmol) のテトラヒドロフラン 9 ml 溶液を添加し、室温で1時間撹拌した。

【0161】

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 1.17 g を黄色粉末として得た。(収率97%)

Rf値: 0.33 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

【0162】

マススペクトル (CI, m/z): 390 ( $M^+ + 1$ )。

【0163】

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.73 (s, 9H), 8.11 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.19 (dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H), 8.40 (d,  $J=0.7\text{Hz}$ , 1H)。

【0164】

以下、参考化合物12-1の製造方法に準じて、参考化合物12-2~3を製造した。

【0165】

1-tert-ブトキシカルボニル-5-ヨード-3-メトキシカルボニル-1H-インダゾール (参考化合物12-2)

Rf値: 0.51 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

【0166】

マススペクトル (CI, m/z): 403 ( $M^+ + 1$ )。

【0167】

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.73 (s, 9H), 4.05 (s, 3H), 7.32 (dd,  $J_1=8.9\text{Hz}$ ,  $J_2=1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (dd,  $J_1=8.9\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H), 8.64 (dd,  $J_1=1.7\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H)。

【0168】

1-tert-ブトキシカルボニル-3-ホルミル-5-ヨード-1H-インダゾール (参考化合物12-3)

Rf 値: 0.54 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 (V/V))。

【0169】

マススペクトル (CI, m/z) : 373 ( $M^+ + 1$ )。

【0170】

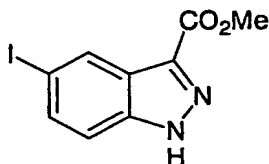
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.76(s, 9H), 7.85(dd,  $J_1=9.0\text{Hz}$ ,  $J_2=1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.96(dd,  $J_1=9.0\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H), 8.71(dd,  $J_1=1.7\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H), 10.30(s, 1H)。

【0171】

(参考例 13)

5-ヨード-3-メトキシカルボニル-1H-インダゾール (参考化合物 13) の合成

【化 31】



【0172】

5-ヨードイサチン 17.5 g (64.1 mmol) に水酸化ナトリウム 2.72 g (68.0 mmol) の水 120 ml 溶液を加え、室温で 15 分間攪拌した。次いで、亜硝酸ナトリウム 4.96 g (71.9 mmol) の水 20 ml 溶液を 0℃ で加え、濃硫酸 12.2 g (124 mmol) の水 120 ml 溶液を反応溶液の温度が 10℃ を超えないように滴下した。30 分間攪拌後、無水塩化スズ (II) 30.8 g (162 mmol) の濃塩酸 60 ml 溶液を反応溶液の温度が 10℃ を超えないように滴下した。滴下終了後、冷却浴をはずして室温まで徐々に昇温させ、2 時間攪拌した。

【0173】

反応終了後、生成した沈殿物を濾取した。得られた粗結晶 22.9 g にメタノール 300 ml 及び濃硫酸 1 ml を加え、加熱還流条件で 10 時間攪拌した。

【0174】

反応終了後、反応溶液を濾過し、濾液をある程度減圧濃縮し、水 500 ml に注加した。水酸化ナトリウム水溶液で中和後、クロロホルム 1000 ml で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた粗結晶に酢酸エチル 50 ml を加え、加熱溶解し、n-ヘキサン 300 ml を添加し、生成した沈殿物を濾取することにより、標記の化合物 4.93 g を茶色粉末として得た。(収率 26%)

Rf 値: 0.44 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V))。

【0175】

マススペクトル (CI, m/z) : 303 ( $M^+ + 1$ )。

【0176】

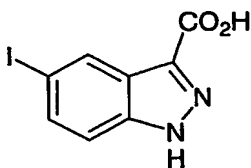
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 4.06(s, 3H), 7.38(dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=0.6\text{Hz}$ , 1H), 7.72(dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.64(dd,  $J_1=1.5\text{Hz}$ ,  $J_2=0.6\text{Hz}$ , 1H), 10.70(brs, 1H)。

【0177】

(参考例 14)

3-カルボキシ-5-ヨード-1H-インダゾール (参考化合物 14) の合成

## 【化32】



## 【0178】

5-ヨード-3-メトキシカルボニル-1H-インダゾール (参考化合物13) 328 mg (1.09 mmol) にテトラヒドロフラン10 ml、メタノール2 ml 及び1 N水酸化ナトリウム水溶液8 mlを加え、75℃で4時間攪拌した。

## 【0179】

反応終了後、反応溶液に濃塩酸を加え、pHを1に調整し、減圧濃縮した。得られた残渣に水50 mlを加え、生成した沈殿物を濾取することにより、標記の化合物189 mgを黄色粉末として得た。(収率60%)

マスペクトル (CI, m/z) : 289 ( $M^+ + 1$ )。

## 【0180】

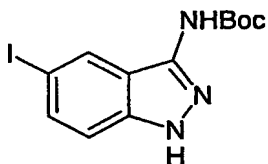
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 7.52(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.68(dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.44(d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 13.11(brs, 1H), 13.94(brs, 1H)。

## 【0181】

(参考例15)

3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ヨード-1H-インダゾールの合成 (参考化合物15) の合成

## 【化33】



## 【0182】

3-カルボキシ-5-ヨード-1H-インダゾール (参考化合物14) 180 mg (0.62 mmol) のtert-ブタノール5 ml溶液に、アルゴン気流下攪拌しながらトリエチルアミン140 mg (1.4 mmol) のtert-ブタノール1 ml溶液及びアジ化ジフェニルホスホリル260 mg (0.95 mmol) のtert-ブタノール1 ml溶液を加え、加熱還流条件で7時間攪拌した。

## 【0183】

反応終了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液50 mlに注加し、酢酸エチル100 mlで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物33 mgを黄色粉末として得た。(収率15%)

Rf値: 0.32 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

## 【0184】

マスペクトル (CI, m/z) : 360 ( $M^+ + 1$ )。

## 【0185】

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.54(s, 9H), 6.91(brs, 1H), 7.16(dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=0.5\text{Hz}$ , 1H), 7.61(dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.36-8.37(m, 1H), 9.47(brs, 1H)。

## 【0186】

(参考例 16)

3-ヒドロキシメチル-5-ヨード-1H-インダゾール (参考化合物 16) の合成

【化 34】



【0187】

5-ヨード-3-メトキシカルボニル-1H-インダゾール (参考化合物 13) 2.41 g (7.89 mmol) のテトラヒドロフラン 80 ml 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1M 水素化ジイソブチルアルミニウム/トルエン溶液 32 ml (32.0 mmol) を -78℃ で滴下した。-78℃ で 30 分撹拌後、0℃ で 2.5 時間撹拌した。

【0188】

反応終了後、0℃ で反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり加え、次いで酢酸エチル 300 ml を加え、セライト (商品名) 濾過した。濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより、標記の化合物 2.31 g を黄色粉末として得た。(収率 定量的)

Rf 値: 0.25 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

【0189】

マススペクトル (CI, m/z): 275 ( $M^+ + 1$ )。

【0190】

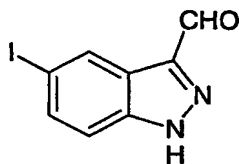
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 4.75 (d,  $J=5.8\text{Hz}$ , 2H), 5.26 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.25 (dd,  $J_1=1.7\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H), 12.93 (brs, 1H)。

【0191】

(参考例 17)

3-ホルミル-5-ヨード-1H-インダゾール (参考化合物 17) の合成

【化 35】



【0192】

3-ヒドロキシメチル-5-ヨード-1H-インダゾール (参考化合物 16) 2.31 g (8.43 mmol) のテトラヒドロフラン 50 ml、ジクロロメタン 50 ml 溶液に二酸化マンガン 6.94 g (79.8 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。

【0193】

反応終了後、反応溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 1.84 g を茶色粉末として得た。(収率 80%)

Rf 値: 0.57 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

【0194】

マススペクトル (CI, m/z): 273 ( $M^+ + 1$ )。

【0195】

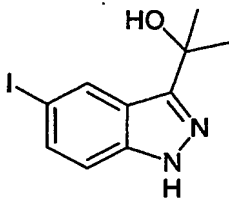
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 7.58(dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H), 7.76(dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.49(dd,  $J_1=1.7\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H), 10.17(s, 1H), 14.30(brs, 1H)。

【0196】

(参考例 18)

3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5-ヨード-1H-インダゾールの合成 (参考化合物 18)

【化 36】



【0197】

5-ヨード-3-メトキシカルボニル-1H-インダゾール (参考化合物 13) 300 mg (0.99 mmol) のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 0.96 M 臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 8.1 ml (7.8 mmol) を 0℃ で加え、室温で 5 時間撹拌した。

【0198】

反応終了後、反応溶液に 0℃ で飽和塩化アンモニア水溶液 50 ml を加え、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 220 mg を黄色粉末として得た。(収率 74%)

Rf 値: 0.34 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1 (V/V))。

【0199】

マスペクトル (CI, m/z) : 303 ( $M^+ + 1$ )。

【0200】

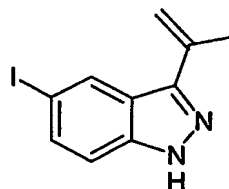
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.56(s, 6H), 5.27(s, 1H), 7.33(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.53(dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.39(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 12.77(brs, 1H)。

【0201】

(参考例 19)

5-ヨード-3-(1-メチルビニル)-1H-インダゾールの合成

【化 37】



【0202】

3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5-ヨード-1H-インダゾール (参考化合物 18) 115 mg (0.381 mmol) に 4 N 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 6 ml を加え、アルゴン気流下、加熱還流条件で 4 時間撹拌した。

【0203】

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=6:1 (V/V)) に付し、目的物を含

む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 37.0 mg を黄色粉末として得た。(収率 34%)

Rf 値: 0.37 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

【0204】

マススペクトル (CI, m/z): 285 ( $M^+ + 1$ )。

【0205】

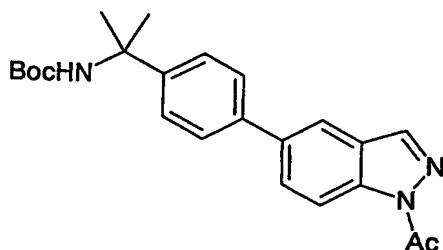
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 2.30 (dd,  $J_1=1.5\text{Hz}$ ,  $J_2=1.0\text{Hz}$ , 3H), 5.41-5.44 (m, 1H), 5.72-5.74 (m, 1H), 7.26 (dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J_1=1.5\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H), 9.90 (brs, 1H)。

【0206】

(実施例 1)

1-アセチル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール (化合物 1-1) の合成

【化 38】



【0207】

1-アセチル-5-ヨード-1H-インダゾール (参考化合物 9-1) 500 mg (1.74 mmol) に 1-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラニル)ベンゼン (参考化合物 4) 1.26 g (3.49 mmol)、フッ化セシウム 792 mg (5.21 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 400 mg (0.35 mmol) 及び 1,2-ジメトキシエタン 20 ml を加え、アルゴン気流下、加熱還流条件下で 2 時間撹拌した。

【0208】

反応終了後、反応溶液を水 50 ml に注加し、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮し、標記の化合物 385 mg を白色粉末として得た。(収率 56%)

Rf 値: 0.48 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

【0209】

マススペクトル (CI, m/z): 394 ( $M^+ + 1$ )。

【0210】

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.40 (brs, 9H), 1.67 (s, 6H), 2.81 (s, 3H), 4.98 (brs, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.80 (dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.91 (dd,  $J_1=1.7\text{Hz}$ ,  $J_2=0.8\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 8.46-8.50 (m, 1H)。

【0211】

以下、化合物 1-1 の製造方法に準じて、化合物 1-2 ~ 6 を製造した。

【0212】

1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ニトロ-1H-インダゾール (化合物 1-2)

マススペクトル (FAB, m/z): 497 ( $M^+ + 1$ )。

## 【0213】

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.38 (brs, 9H), 1.67 (s, 6H), 1.75 (s, 9H), 4.95 (brs, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.60 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.42 (d,  $J=0.7\text{Hz}$ , 1H), 8.45 (dd,  $J_1=8.7\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H)。

## 【0214】

1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-1H-インダゾール (化合物 1-3)

Rf 値: 0.30 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

## 【0215】

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.40 (brs, 9H), 1.68 (s, 6H), 1.76 (s, 9H), 4.06 (s, 3H), 4.97 (brs, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.83 (dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.24 (dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H), 8.44 (dd,  $J_1=1.7\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H)。

## 【0216】

1-アセチル-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール (化合物 1-4)

Rf 値: 0.29 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

## 【0217】

1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-ホルミル-1H-インダゾール (化合物 1-5) の合成

Rf 値: 0.48 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

## 【0218】

1-アセチル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-(1-メチルビニル)-1H-インダゾール (化合物 1-6)

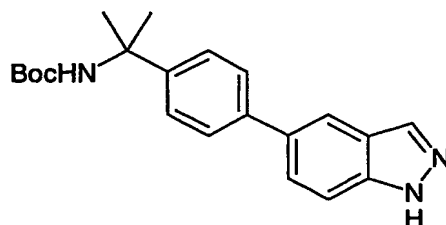
Rf 値: 0.43 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 (V/V))。

## 【0219】

(実施例 2)

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール (化合物 2-1) の合成

## 【化 39】



## 【0220】

1-アセチル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール (化合物 1-1) 350 mg (0.89 mmol) にテトラヒドロフラン 5 ml、メタノール 5 ml 及び 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 ml を加え、室温で 10 分間攪拌した。

## 【0221】

反応終了後、反応溶液を水 50 ml に注加し、クロロホルム 50 ml  $\times$  3 で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗結晶にメタノール 5 ml 及びジエチルエーテル 20 ml を加え、洗浄することにより、標記の化合物 209 mg を白色粉末として得た。(収率 67

%)

Rf 値: 0.32 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

【0222】

マススペクトル (CI, m/z): 352 ( $M^+ + 1$ )。

【0223】

 $^1\text{H-NMR}$  スペクトル (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.35 (brs, 9H), 1.53 (s, 6H), 7.21 (brs, 1H), 7.40 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.59-7.63 (m, 3H), 7.66 (dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (dd,  $J_1=1.7\text{Hz}$ ,  $J_2=1.0\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H), 13.10 (brs, 1H)。

【0224】

以下、化合物 2-1 の製造方法に準じて、化合物 2-2 ~ 6 を製造した。

【0225】

5-[5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-1H-インダゾール (化合物 2-2)

Rf 値: 0.17 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 (V/V))。

【0226】

マススペクトル (CI, m/z): 353 ( $M^+ + 1$ )。

【0227】

 $^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.39 (brs, 9H), 1.69 (s, 6H), 5.02 (brs, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.76 (dd,  $J_1=8.5\text{Hz}$ ,  $J_2=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.03-8.07 (m, 1H), 8.14 (d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H), 8.35-8.36 (m, 1H), 8.75 (dd,  $J_1=2.4\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H), 10.21 (brs, 1H)。

【0228】

3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール (化合物 2-3)

Rf 値: 0.10 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

【0229】

 $^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.39 (brs, 9H), 1.55 (s, 9H), 1.67 (s, 6H), 4.99 (brs, 1H), 7.27-7.61 (m, 6H), 8.08-8.09 (m, 1H), 9.75 (brs, 1H)。

【0230】

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-(1-メチルビニル)-1H-インダゾール (化合物 2-4)

Rf 値: 0.24 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V))。

【0231】

マススペクトル (CI, m/z): 392 ( $M^+ + 1$ )。

【0232】

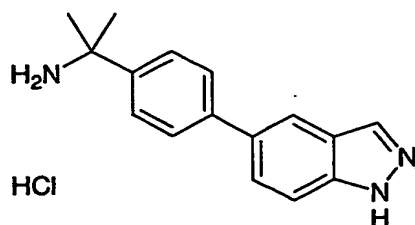
 $^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.39 (brs, 9H), 1.68 (s, 6H), 2.35 (dd,  $J_1=1.5\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 3H), 4.97 (brs, 1H), 5.53-5.56 (m, 1H), 5.83-5.85 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.64 (dd,  $J_1=8.5\text{Hz}$ ,  $J_2=1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.12-8.13 (m, 1H)。

【0233】

(実施例 3)

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 3-1) の合成

【化 40】





## 【0234】

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール(化合物2-1) 285mg (0.63mmol) にメタノール 4ml 及び4N塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液 8ml を加え、アルゴン気流下、室温で2.5時間攪拌した。

## 【0235】

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた粗結晶にメタノール 1.5ml を加え溶解させた後、1, 4-ジオキサン 10ml を加え、生成した沈殿物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより、標記の化合物の塩酸塩 130mg を白色粉末として得た。(収率63%)

融点: 268-270℃ (分解)。

## 【0236】

Rf値: 0.30 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=5:1:0.01 (V/V/V))。

## 【0237】

マスペクトル (CI, m/z): 252 ( $M^+ + 1$ )。

## 【0238】

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.68(s, 6H), 7.62-7.66(m, 3H), 7.69(dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.77(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.06(dd,  $J_1=1.7\text{Hz}$ ,  $J_2=1.0\text{Hz}$ , 1H), 8.14(d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H), 8.67(brs, 3H)。

## 【0239】

以下、化合物3-1の製造方法に準じて、化合物3-2~15を製造した。

## 【0240】

但し、化合物3-15の合成では、分離、精製するために高速液体クロマトグラフィー(溶出溶媒: 0.03容量%トリフルオロ酢酸水溶液: アセトニトリル混合液=7:3 (V/V))を用いた。その際、塩酸塩からトリフルオロ酢酸塩へ交換された。

## 【0241】

1-アセチル-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール 2塩酸塩(化合物3-2)

融点: 247-250℃。

## 【0242】

マスペクトル (CI, m/z): 294 ( $M^+ + 1$ )。

## 【0243】

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.66(s, 6H), 2.75(s, 3H), 7.66(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.83(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.98(dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.10(brs, 3H), 8.21(dd,  $J_1=1.7\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H), 8.38-8.41(m, 1H), 8.53(d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H)。

## 【0244】

5-[5-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-1H-インダゾール 3塩酸塩(化合物3-3)

融点: 271-273℃ (分解)。

## 【0245】

Rf値: 0.31 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=5:1:0.01 (V/V/V))。

## 【0246】

マスペクトル (CI, m/z): 253 ( $M^+ + 1$ )。

## 【0247】

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.72(s, 6H), 7.63-7.68(m, 1H), 8.11-8.13(m, 2H), 8.15(dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.20(d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H), 8.54(dd,  $J_1=1.7\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H), 8.72(brs, 3H), 8.85-8.86(m, 1H)。

## 【0248】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ニトロ-1H-インダゾール 1塩酸塩 (化合物 3-4)

融点: 255-261°C (分解)。

【0249】

Rf値: 0.33 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

【0250】

IRスペクトル (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1516, 1332

マスペクトル (CI,  $m/z$ ): 297 ( $M^+ + 1$ )。

【0251】

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.69(s, 6H), 7.47-7.51(m, 3H), 7.65-7.68(m, 2H), 8.00(dd,  $J_1=8.5\text{Hz}$ ,  $J_2=1.0\text{Hz}$ , 1H), 8.31(d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H), 8.66(brs, 3H), 13.93(brs, 1H)。

【0252】

4-アミノ-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール 3塩酸塩 (化合物 3-5)

融点: 228-235°C (分解)。

【0253】

Rf値: 0.15 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

【0254】

マスペクトル (CI,  $m/z$ ): 267 ( $M^+ + 1$ )。

【0255】

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.69(s, 6H), 6.82(dd,  $J_1=8.4\text{Hz}$ ,  $J_2=0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.03(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.53(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.62(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 8.27(d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.60(brs, 3H)。

【0256】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ベンジルアミノ-1H-インダゾール 2塩酸塩 (化合物 3-6)

融点: 185-192°C (分解)。

【0257】

Rf値: 0.49 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

【0258】

マスペクトル (CI,  $m/z$ ): 357 ( $M^+ + 1$ )。

【0259】

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.68(s, 6H), 4.59(s, 2H), 6.82(dd,  $J_1=8.3\text{Hz}$ ,  $J_2=1.0\text{Hz}$ , 1H), 6.97(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.16-7.31(m, 5H), 7.50(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.62(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 8.08(d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H), 8.56(brs, 3H), 12.82(brs, 1H)。

【0260】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-メチルアミノ-1H-インダゾール 3塩酸塩 (化合物 3-7)

融点: 202-206°C (分解)。

【0261】

Rf値: 0.33 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

【0262】

マスペクトル (CI,  $m/z$ ): 281 ( $M^+ + 1$ )。

【0263】

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.68(s, 6H), 3.03(s, 3H), 6.79(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.95(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.47(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.60(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.29(s, 1H), 8.53(brs, 3H)

).

【0264】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-1H-インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 3-8)

融点: 264-267°C (分解)。

【0265】

Rf 値: 0.49 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=5:1:0.01 (V/V/V))。

【0266】

IR スペクトル (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1721

マススペクトル (CI,  $m/z$ ): 310 ( $M^+ + 1$ )。

【0267】

$^1\text{H}$ -NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.68(s, 6H), 3.95(s, 3H), 7.66-7.69(m, 2H), 7.75-7.80(m, 4H), 8.28-8.30(m, 1H), 8.45(brs, 3H)。

【0268】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-カルボキシー-1H-インダゾール 1 塩酸塩 (化合物 3-9)

融点: 274-280°C (分解)

IR スペクトル (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1689

マススペクトル (FAB,  $m/z$ ): 296 ( $M^+ + 1$ )。

【0269】

$^1\text{H}$ -NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.68(s, 6H), 7.66(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.76-7.80(m, 4H), 8.30-8.31(m, 1H), 8.51(brs, 3H), 13.90(brs, 1H)。

【0270】

3-アミノカルボニル-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール 1 塩酸塩 (化合物 3-10)

融点: 258-261°C

Rf 値: 0.10 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=5:1:0.01 (V/V/V))。

【0271】

IR スペクトル (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1664

マススペクトル (CI,  $m/z$ ): 295 ( $M^+ + 1$ )。

【0272】

$^1\text{H}$ -NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.68(s, 6H), 7.38(brs, 1H), 7.66(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.70(dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H), 7.73-7.79(m, 4H), 8.40(brs, 3H), 8.41-8.43(m, 1H), 13.65(brs, 1H)。

【0273】

3-アミノ-5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール 3 塩酸塩 (化合物 3-11)

融点: 220-222°C (分解)。

【0274】

Rf 値: 0.10 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=5:1:0.01 (V/V/V))。

【0275】

マススペクトル (CI,  $m/z$ ): 267 ( $M^+ + 1$ )。

【0276】

$^1\text{H}$ -NMR スペクトル ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm): 1.79(s, 6H), 7.38(brs, 3H), 7.56(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.63-7.66(m, 2H), 7.78-7.81(m, 2H), 7.99(dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.25-8.26(m, 1H)。

【0277】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-ヒドロキシイミノメチル

—1H—インダゾール 1 塩酸塩 (化合物 3-12)

融点: 227-230°C (分解)。

【0278】

Rf 値: 0.21 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

【0279】

マススペクトル (CI, m/z): 295 ( $M^+ + 1$ )。

【0280】

$^1\text{H}$ -NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.68(s, 6H), 7.64-7.69(m, 3H), 7.74(d, J=8.5Hz, 2H), 7.76(dd, J1=8.8Hz, J2=1.7Hz, 1H), 8.29-8.31(m, 1H), 8.40(s, 1H), 8.53(brs, 3H), 11.44(s, 1H), 13.45(brs, 1H)。

【0281】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-シアノ-1H-インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 3-13)

融点: 224-227°C (分解)。

【0282】

Rf 値: 0.45 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

【0283】

IR スペクトル (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2241

マススペクトル (CI, m/z): 277 ( $M^+ + 1$ )。

【0284】

$^1\text{H}$ -NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.68(s, 6H), 7.66(d, J=8.5Hz, 2H), 7.84-7.92(m, 4H), 8.14-8.15(m, 1H), 8.61(brs, 3H)。

【0285】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-ヒドロキシメチル-1H-インダゾール 2 塩酸塩 (化合物 3-14)

融点: 238-242°C (分解)。

【0286】

Rf 値: 0.17 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

【0287】

マススペクトル (CI, m/z): 282 ( $M^+ + 1$ )。

【0288】

$^1\text{H}$ -NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.68(s, 6H), 4.83(s, 2H), 7.57(dd, J1=8.8Hz, J2=0.7Hz, 1H), 7.64(d, J=8.5Hz, 2H), 7.69(dd, J1=8.8Hz, J2=1.7Hz, 1H), 7.78(d, J=8.5Hz, 2H), 8.15(dd, J1=1.7Hz, J2=0.7Hz, 1H), 8.57(brs, 3H)。

【0289】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-(1-メチルビニル)-1H-インダゾール 1 トリフルオロ酢酸塩 (化合物 3-15)

融点: 221-225°C (分解)。

【0290】

Rf 値: 0.43 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水 = 5:1:0.01 (V/V/V))。

【0291】

マススペクトル (CI, m/z): 292 ( $M^+ + 1$ )。

【0292】

$^1\text{H}$ -NMR スペクトル ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm): 1.79(s, 6H), 2.31-2.33(m, 3H), 5.43-5.45(m, 1H), 5.80-5.83(m, 1H), 7.58-7.63(m, 3H), 7.70(dd, J1=8.8Hz, J2=1.6Hz, 1H), 7.75-7.80(m, 2H), 8.14(dd, J1=1.6Hz, J2=0.7Hz, 1H)。

## 【0293】

5-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ジメチルアミノ-1H-インダゾール 3塩酸塩(化合物3-16)

融点: 219-224℃(分解)。

## 【0294】

Rf値: 0.46(クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=5:1:0.01(V/V/V))。

## 【0295】

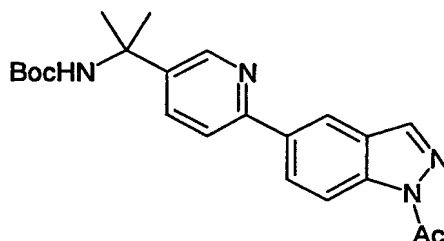
マスペクトル(CI, m/z): 295 (M<sup>+</sup> + 1)。

## 【0296】

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1.69(s, 6H), 2.84(s, 6H), 7.14(d, J=8.5Hz, 1H), 7.21-7.25(m, 1H), 7.49(d, J=8.5Hz, 2H), 7.61(d, J=8.5Hz, 2H), 8.34(s, 1H), 8.64(brs, 3H)(実施例4)

1-アセチル-5-[5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン-2-イル]-1H-インダゾール(化合物4)の合成

## 【化41】



## 【0297】

2-プロモ-5-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)ピリジン(参考化合物3-2) 463mg (1.45mmol)に1-アセチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラニル)-1H-インダゾール(参考化合物10) 414mg (1.45mmol)、フッ化セシウム881mg (5.80mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム406mg (0.580mmol)及び1,2-ジメトキシエタン30mlを加え、アルゴン気流下、加熱還流条件で4時間攪拌した。

## 【0298】

反応終了後、反応溶液を水100mlに注加し、酢酸エチル300mlで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1(V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物155mgを黄色粉末として得た。(収率27%)

Rf値: 0.22(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1(V/V))。

## 【0299】

マスペクトル(CI, m/z): 395 (M<sup>+</sup> + 1)。

## 【0300】

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.37(brs, 9H), 1.69(s, 6H), 2.81(s, 3H), 5.00(brs, 1H), 7.74(dd, J1=8.3Hz, J2=1.0Hz, 1H), 7.80(dd, J1=8.3Hz, J2=2.4Hz, 1H), 8.19(d, J=0.7Hz, 1H), 8.20(dd, J1=8.8Hz, J2=1.7Hz, 1H), 8.37-8.38(m, 1H), 8.51(ddd, J1=8.8Hz, J2=0.7Hz, J3=0.7Hz, 1H), 8.77(dd, J1=2.4Hz, J2=1.0Hz, 1H)。

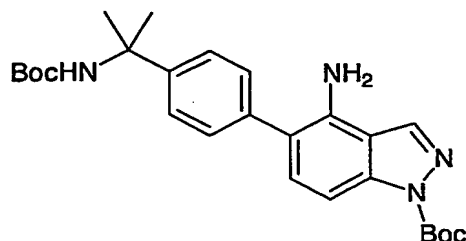
## 【0301】

(実施例5)

4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール(化合物5)の

合成

## 【化 4 2】



## 【0302】

1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ニトロ-1H-インダゾール (化合物 1-2) 336 mg (0.68 mmol) に 1, 4-ジオキサン 10 ml、エタノール 20 ml を加え、5%パラジウム-炭素 (含水) 672 mg を添加し、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。

## 【0303】

反応終了後、反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 225 mg を白色粉末として得た。(収率 81%)

Rf 値: 0.45 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1 (V/V))。

## 【0304】

マスペクトル (FAB, m/z): 467 ( $M^+ + 1$ )。

## 【0305】

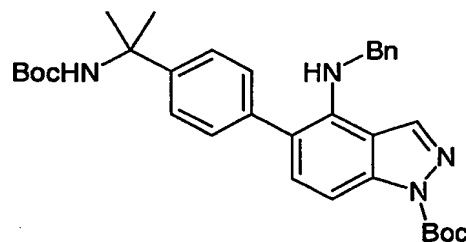
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.40 (brs, 9H), 1.68 (s, 6H), 1.73 (s, 9H), 4.98 (brs, 1H), 7.30 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.56 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (s, 1H)。

## 【0306】

(実施例 6)

4-ベンジルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール (化合物 6) の合成

## 【化 4 3】



## 【0307】

4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール (化合物 5) 47 mg (0.10 mmol) に、ベンズアルデヒド 11 mg (0.10 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン 1 ml 溶液及び酢酸 7.0 mg (0.12 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン 1 ml 溶液を加え、次いで、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 28 mg (0.13 mmol) を添加した。アルゴン気流下、室温で 1.5 時間攪拌後、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 42 mg (0.20 mmol) を追加し、室温で 17.5 時

間攪拌した。さらに、ベンズアルデヒド 11 mg (0.10 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン 1 ml 溶液、酢酸 7.0 mg (0.12 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン 1 ml 溶液及び水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 42 mg (0.20 mmol) を添加し、室温で 24 時間攪拌した。

#### 【0308】

反応終了後、反応溶液を水 20 ml に注加し、水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチル 30 ml × 2 で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル＝6：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮し、標記の化合物 28 mg を白色粉末として得た。（収率 49%）

Rf 値：0.29（n-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1（V/V））。

#### 【0309】

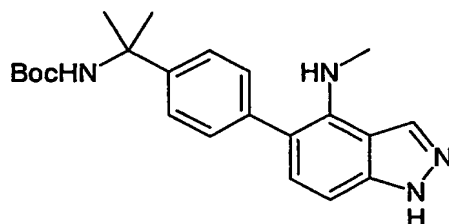
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.40 (brs, 9H), 1.66 (s, 6H), 1.70 (s, 9H), 4.69 (s, 2H), 4.95 (brs, 1H), 7.27-7.32 (m, 6H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H)。

#### 【0310】

（実施例 7）

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-メチルアミノ-1H-インダゾール（化合物 7）の合成

#### 【化 44】



#### 【0311】

4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール（化合物 5）47 mg (0.10 mmol) にオルト蟻酸エチル 2 ml を加え、アルゴン気流下、100℃で 1 時間攪拌した。

#### 【0312】

反応終了後、減圧濃縮し、得られた粗結晶にエタノール 3 ml を加え、水素化ホウ素ナトリウム 40 mg (1.1 mmol) を添加し、アルゴン気流下、室温で 17.5 時間攪拌した。その後、水素化ホウ素ナトリウム 200 mg (5.3 mmol) を追加し、加熱還流条件で 7 時間攪拌した。

#### 【0313】

反応終了後、反応溶液を水 50 ml に注加し、クロロホルム 50 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 4.2 mg を白色粉末として得た。（収率 11%）

Rf 値：0.38（n-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1（V/V））。

#### 【0314】

マススペクトル (CI, m/z) : 381 (M<sup>+</sup> + 1)。

#### 【0315】

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.40 (brs, 9H), 1.68 (s, 6H), 3.24 (s, 3H), 4.99 (br

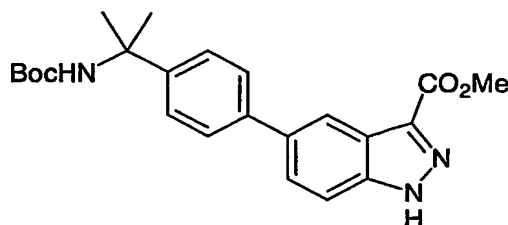
s, 1H), 6.82 (dd,  $J_1=8.3\text{Hz}$ ,  $J_2=0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.11 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.45-7.48 (m, 2H), 8.29 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H)。

【0316】

(実施例 8)

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-1H-インダゾール (化合物 8-1) の合成

【化 45】



【0317】

1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-1H-インダゾール (化合物 1-3) 70 mg (0.14 mmol) にテトラヒドロフラン 2 ml、メタノール 2 ml 及び 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.2 ml を加え、室温で 30 分間攪拌した。

【0318】

反応終了後、反応溶液をクロロホルム 50 ml に注加し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 51 mg を白色粉末として得た。(収率 91%)

Rf 値: 0.24 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1 (V/V))。

【0319】

マスペクトル (CI, m/z): 410 ( $M^+ + 1$ )。

【0320】

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.42 (brs, 9H), 1.68 (s, 6H), 4.07 (s, 3H), 5.05 (brs, 1H), 7.45-7.61 (m, 6H), 8.38-41 (m, 1H), 11.09 (brs, 1H)。

【0321】

以下、化合物 8-1 の製造方法に準じて、参考化合物 8-2 を製造した。

【0322】

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-ホルミル-1H-インダゾール (化合物 8-2)

Rf 値: 0.45 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1 (V/V))。

【0323】

マスペクトル (CI, m/z): 380 ( $M^+ + 1$ )。

【0324】

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.44 (brs, 9H), 1.68 (s, 6H), 5.12 (brs, 1H), 7.41-7.48 (m, 6H), 8.45-8.47 (m, 1H), 10.31 (s, 1H), 11.26 (brs, 1H)。

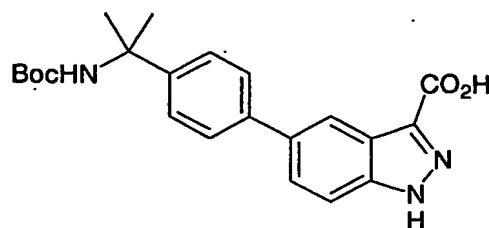
【0325】

(実施例 9)

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-カルボキシ-1H-インダゾール (化合物 9)



## 【化 4 6】



## 【0326】

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-メトキシカルボニル-1H-インダゾール(化合物8-1) 120mg (0.29mmol) にテトラヒドロフラン10ml、メタノール4ml 及び1N水酸化ナトリウム水溶液20mlを加え、75℃で7時間撹拌した。

## 【0327】

反応終了後、反応溶液を10重量%クエン酸水溶液50mlに注加し、クロロホルム200mlで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄することにより、標記の化合物21mgを白色粉末として得た。(収率18%)

マススペクトル(CI, m/z): 396 ( $M^+ + 1$ )。

## 【0328】

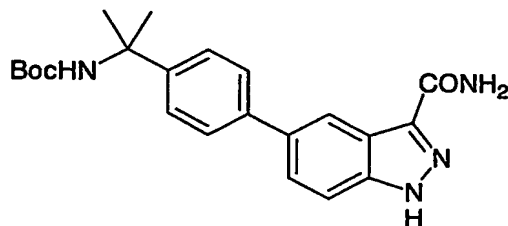
$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.35(brs, 9H), 1.54(s, 6H), 7.22(brs, 1H), 7.44(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.61(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.72(s, 2H), 8.27(s, 1H), 12.96(brs, 1H), 13.82(brs, 1H)。

## 【0329】

(実施例10)

3-アミノカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾールの合成(化合物10)

## 【化 4 7】



## 【0330】

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-カルボキシー-1H-インダゾール(化合物9) 21mg (0.053mmol) に1, 1'-カルボニルジイミダゾール11mg (0.068mmol)、テトラヒドロフラン2mlを加え、アルゴン気流下、45℃で30分間撹拌した。室温に冷却後、28%アンモニア水溶液2mlを加え、室温で30分間撹拌した。

## 【0331】

反応終了後、飽和塩化アンモニウム溶液20mlに注加し、酢酸エチル30mlで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1 (V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物14mgを白色粉末として得た。(収率67%)

Rf値: 0.15 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1 (V/V))。

## 【0332】

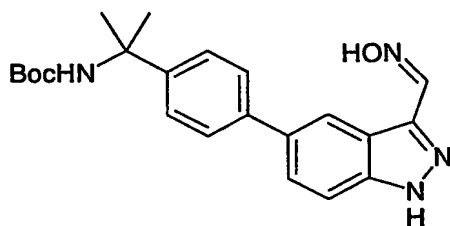
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.36 (brs, 9H), 1.53 (s, 6H), 7.21 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 7.43 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.59-7.74 (m, 5H), 8.37-8.38 (m, 1H), 13.55 (brs, 1H)。

## 【0333】

(実施例 11)

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-ヒドロキシイミノメチル-1H-インダゾール (化合物 11) の合成

## 【化 48】



## 【0334】

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-ホルミル-1H-インダゾール (化合物 8-2) 114 mg (0.30 mmol) のエタノール 25 ml 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらジイソプロピルエチルアミン 194 mg (1.50 mmol) のエタノール 1 ml 溶液を加えた。次いで、ヒドロキシアミン塩酸塩 83.0 mg (1.29 mmol) を添加し、室温で 7 時間撹拌した。

## 【0335】

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、飽和塩化アンモニウム水溶液 50 ml を加え、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 105 mg を白色粉末として得た。(収率 89%)

Rf 値: 0.40 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1 (V/V))。

## 【0336】

マススペクトル (CI,  $m/z$ ) : 395 ( $M^+ + 1$ )。

## 【0337】

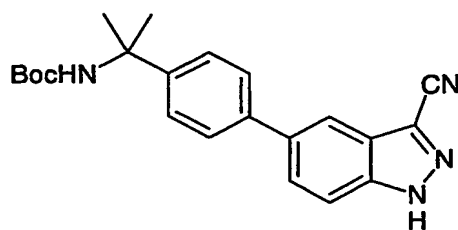
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.35 (brs, 9H), 1.53 (s, 6H), 7.19 (brs, 1H), 7.43 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.57 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.64 (dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=0.7\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (dd,  $J_1=8.8\text{Hz}$ ,  $J_2=1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.26-8.27 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 11.42 (s, 1H), 13.38 (brs, 1H)。

## 【0338】

(実施例 12)

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-シアノ-1H-インダゾール (化合物 12) の合成

## 【化 49】



## 【0339】

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-ヒドロキシミノメチル-1H-インダゾール(化合物11) 45mg (0.11mmol) のテトラヒドロフラン5ml溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらジイソプロピルエチルアミン220mg (1.7mmol) のテトラヒドロフラン0.5ml溶液及び無水トリフルオロ酢酸240mg (1.1mmol) のテトラヒドロフラン0.5ml溶液を0℃で加えた。0℃で2時間撹拌後、ジイソプロピルエチルアミン100mg (0.77mmol) のテトラヒドロフラン0.5ml溶液及び無水トリフルオロ酢酸100mg (0.48mmol) のテトラヒドロフラン0.5ml溶液を加え、0℃で1時間撹拌した。次いで、28%アンモニア水5mlを加え、冷却浴をはずして室温まで徐々に昇温させた。

## 【0340】

反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液50mlに注加し、酢酸エチル50mlで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物25mgを白色粉末として得た。(収率58%)

Rf値: 0.43 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1 (V/V))。

## 【0341】

マスペクトル (CI, m/z): 377 ( $M^+ + 1$ )。

## 【0342】

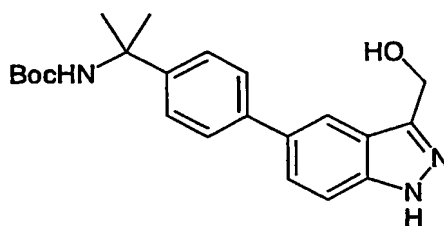
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.35(brs, 9H), 1.54(s, 6H), 7.21(brs, 1H), 7.44(d, J=8.4Hz, 2H), 7.71(d, J=8.4Hz, 2H), 7.81-7.88(m, 2H), 8.06-8.07(m, 1H)。

## 【0343】

(実施例13)

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-ヒドロキシメチル-1H-インダゾール(化合物13)の合成

## 【化50】



## 【0344】

5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-3-ホルミル-1H-インダゾール(化合物8-2) 11mg (0.029mmol) のエタノール3ml溶液にアルゴン気流下撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム2.0mg (0.053mmol) を加え、室温で30分間撹拌した。

## 【0345】

反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル50mlを加え、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1 (V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物10mgを白色粉末として得た。(収率91%)

Rf値: 0.32 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2 (V/V))。

## 【0346】

マスペクトル (CI, m/z): 382 ( $M^+ + 1$ )。

## 【0347】

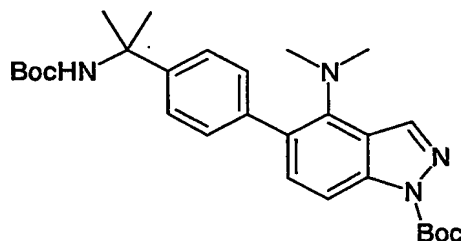
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.35(brs, 9H), 1.53(s, 6H), 4.82(d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 5.24(t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.19(brs, 1H), 7.41(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.53-7.67(m, 4H), 8.09-8.10(m, 1H), 12.80(brs, 1H)。

【0348】

(実施例 14)

1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-4-ジメチルアミノ-1H-インダゾール (化合物 14) の合成

【化 51】



【0349】

4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-5-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-1H-インダゾール (化合物 5) 470 mg (1.01 mmol) のメタノール 60 ml 溶液に、38%ホルムアルデヒド水溶液 4.00 ml (50.6 mmol)、5%パラジウム-炭素 (含水) 940 mg を加え、水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。

【0350】

反応終了後、反応溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル 200 ml を加え、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記の化合物 408 mg を白色粉末として得た。(収率 82%)

Rf 値: 0.44 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 (V/V))。

【0351】

マススペクトル (CI, m/z) : 495 ( $M^+ + 1$ )。

【0352】

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.38(brs, 9H), 1.68(s, 6H), 1.73(s, 9H), 2.81(s, 6H), 4.94(brs, 1H), 7.34-7.38(m, 3H), 7.41-7.45(m, 2H), 7.76(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.35(d,  $J=0.7\text{Hz}$ , 1H)。

【0353】

[製剤例]

本発明化合物の一般的な製剤例を以下に示す。

【0354】

1) 錠剤

処方 1 100 mg 中

本発明化合物

1 mg

乳糖

66.4 mg

トウモロコシデンプン

20 mg

カルボキシメチルセルロースカルシウム

6 mg

ヒドロキシプロピルセルロース

4 mg

ステアリン酸マグネシウム

0.6 mg

上記処方の錠剤に、コーティング剤 (例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂等通常のコーティング剤) 2 mg を用いてコーティングを

施し、目的とするコーティング錠を得る（以下の処方錠剤も同じ）。また、本発明化合物ならびに添加物の種類および量を適宜変更することにより、所望の錠剤を得ることができる。

### 【0355】

#### 2) カプセル剤

処方 2 150 mg 中

本発明化合物

5 mg

乳糖

145 mg

本発明化合物と乳糖の混合比を適宜変更することにより、所望のカプセル剤を得ることができる。

### 【0356】

#### 3) 点眼剤

処方 3 100 ml 中

本発明化合物

100 mg

塩化ナトリウム

900 mg

ポリソルベート 80

200 mg

水酸化ナトリウム

適量

塩酸

適量

滅菌精製水

適量

本発明化合物ならびに添加物の種類および量を適宜変更することにより、所望の点眼剤を得ることができる。

### 【0357】

#### [薬理試験]

#### A. Rhoキナーゼ阻害活性評価試験

本発明化合物の Rhoキナーゼ阻害剤としての有用性を調べるため、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー, 274巻, 32418頁, 1999年発行 [J. Biol. Chem., 274, 32418 (1999)] に記載の貝淵等の方法および市販の活性型 ROCKII [アップステイツ バイオテクノロジー, カタログ 番号 14-338, (5Unit/50 $\mu$ l) [upstate biotechnology, Catalog No.14-338, (5Unit/50 $\mu$ l)]] 付属の説明書記載の方法に準じて、本発明化合物の Rhoキナーゼ阻害活性を評価検討した。被験化合物としては、化合物 3-1、化合物 3-2、化合物 3-3、化合物 3-4、化合物 3-5、化合物 3-6、化合物 3-8、化合物 3-10、化合物 3-11 を使用した。

### 【0358】

#### (試薬の調製)

#### 1) 緩衝溶液の調製

50 mM トリスヒドロキシアミノメタン (Tris) (pH 7.5)、2 mM エチレンジアミン四酢酸 ( $\beta$ -アミノエチルエーテル)-N, N, N', N'-四酢酸 (EGTA)、1 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、5 mM 塩化マグネシウム (MgCl<sub>2</sub>)、5 mM  $\beta$ -グリセロールホスフェイトおよび 2 mM ジチオスレイトール (DTT) となるよう混和して緩衝溶液とした。

### 【0359】

#### 2) 300 $\mu$ M ATP [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P] ATP 溶液の調製

緩衝溶液で 10 mM ATP 溶液と市販の [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P] ATP 溶液 [NEN社 Code No. NEG-002A] を希釈して、300  $\mu$ M ATP [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P] ATP 溶液とした。

### 【0360】

#### 3) 活性型 ROCKII 溶液の調製

市販の活性型 ROCKII [(upstate biotechnology, Catalog) No.14-338, (5Unit/50 $\mu$ l)] を緩衝溶液で 1/100 希釈して、活性型 ROCKII 溶液とした。

### 【0361】

## 4) 1 mM 基質溶液の調製

S6 キナーゼ基質ペプチド(S6 Kinase Substrate Peptide) [アップステイツ バイオテクノロジー, カタログ 番号 12-124, (2mg) [upstate biotechnology, Catalog No.12-124, (2mg) ] を蒸留水に溶解して 1 mM 基質溶液の調製とした。

【0362】

## 5) 被験化合物溶液の調製

被験化合物は、10%ジメチルスルホキシド(DMSO)溶液に調製し使用した。

【0363】

(評価方法)

1) マイクロチューブに被験化合物溶液を入れる。

【0364】

2) マイクロチューブに 300  $\mu$ M ATP [ $\gamma$ - $^{32}$ P] ATP 溶液を加えた後、4℃に冷却する。

【0365】

3) 次に、各マイクロチューブに活性型 ROCKII 溶液、1 mM 基質溶液および緩衝溶液の順に加えて混和し、再度 4℃に冷却する。

【0366】

4) マイクロチューブをインキュベーター (30℃) に入れて 15 分間反応させる。

【0367】

5) 4℃に冷却した後、各マイクロチューブに 250 mM リン酸溶液 (5  $\mu$ l) を加えて反応を停止する。

【0368】

6) 各マイクロチューブから反応溶液 30  $\mu$ l を採取した後、ろ紙 (ワットマン P81) にスポットして、反応生成物 (リン酸化された基質) をろ紙に吸着させる。

【0369】

7) そのろ紙を 75 mM リン酸溶液の入ったビーカーに移し、5 分間振盪することで未反応の [ $\gamma$ - $^{32}$ P] ATP を洗い流す。尚、この洗浄操作は 4 回行う。

【0370】

8) 次に、ろ紙をエタノールに浸けて脱水処理し、液体シンチレーションカウンターによりろ紙に吸着した反応生成物のエネルギー量 (放射活性) を測定する。

【0371】

(IC<sub>50</sub> の算出)

IC<sub>50</sub> 値は、XL-fit (IDBS) にて算出した。

【0372】

(K<sub>i</sub> 値の算出)

以下の計算式に従って、K<sub>i</sub> 値を算出する。S は反応液中に含まれる ATP 濃度を、K<sub>m</sub> はミハエリスーメンテン (Michaelis-Menten) 定数を表す。

【0373】

$$K_i = IC_{50} / (1 + S / K_m)$$

(結果および考察)

被験化合物として、化合物 3-1、化合物 3-2、化合物 3-3、化合物 3-4、化合物 3-5、化合物 3-6、化合物 3-8、化合物 3-10 および化合物 3-11 を使用した時の結果を表 1 に示す。

【表 1】

| 被験化合物    | K <sub>i</sub> 値 (nM) |
|----------|-----------------------|
| 化合物 3-1  | 20                    |
| 化合物 3-2  | 723                   |
| 化合物 3-3  | 24                    |
| 化合物 3-4  | 28                    |
| 化合物 3-5  | 44                    |
| 化合物 3-6  | 260                   |
| 化合物 3-8  | 97                    |
| 化合物 3-10 | 134                   |
| 化合物 3-11 | 144                   |

## 【0374】

表 1 から明らかなように、本発明化合物は、いずれも優れた R h o キナーゼ阻害作用を示した。上記のことから、本発明化合物は R h o キナーゼが関与する疾患の治療剤として非常に有用であることがわかった。

## 【0375】

## B. 眼圧下降作用測定試験

本発明化合物の緑内障治療剤としての有用性を調べるため、カニクイザル（性別：雄性、一群 4 匹、あるいは 6 匹）に本発明化合物を投与した時の眼圧下降効果を評価検討した。被験化合物としては化合物 3-3（以下、被験化合物 1 とする）および化合物 3-4（以下、被験化合物 2 とする）を使用した。

## 【0376】

（被験化合物溶液の調製）

被験化合物 1 または 2 を 2.6% グリセリン液に溶解後、水酸化ナトリウムを加えて pH を調整し（pH 3.5 ~ 7.0）、濃度 1% の被験化合物 1 または 2 溶液を調製した。

## 【0377】

（眼圧下降評価試験方法）

1) 0.4% 塩酸オキシプロカイン点眼液をカニクイザルの両眼に一滴点眼し局所麻酔をした。

## 【0378】

2) 被験化合物溶液投与直前に眼圧を測定し初期眼圧とした。

## 【0379】

3) 被験化合物溶液を実験動物の片眼に点眼した（対側眼は無処置）。

## 【0380】

4) 被験化合物溶液点眼の 2 時間、4 時間および 6 時間後に 0.4% 塩酸オキシプロカイン点眼液を一滴両眼に点眼し局所麻酔後、眼圧を測定した。また、各時間の眼圧は 3 回測定し、その平均値を算出した。

## 【0381】

尚、コントロールには被験化合物溶液に代えて、基剤（2.6% グリセリン液）のみを投与して、他は上記の 1 ~ 4）と同じ方法で試験した。

## 【0382】

（結果および考察）

被験化合物 1 を使用した時の結果を図 1 に、被験化合物 2 を使用した時の結果を図 2 に示す。眼圧は初期眼圧からの変化値を示す。

## 【0383】

図 1 および図 2 から明らかなように、本発明化合物は、いずれも優れた眼圧下降作用を

示した。上記のことから、本発明化合物は緑内障治療剤として特に有用であることが分かった。

【図面の簡単な説明】

【0384】

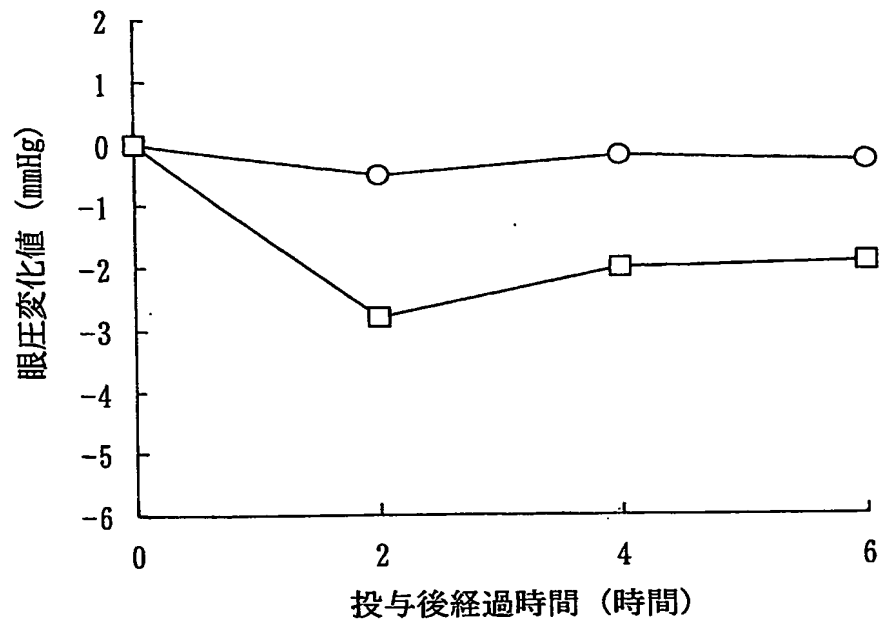
【図1】各投与群の眼圧の経時変化を示すグラフである。眼圧は初期眼圧からの変化値で示す。□は被験化合物1投与群を、○はコントロール群を示す。

【図2】各投与群の眼圧の経時変化を示すグラフである。眼圧は初期眼圧からの変化値で示す。□は被験化合物2投与群を、○はコントロール群を示す。

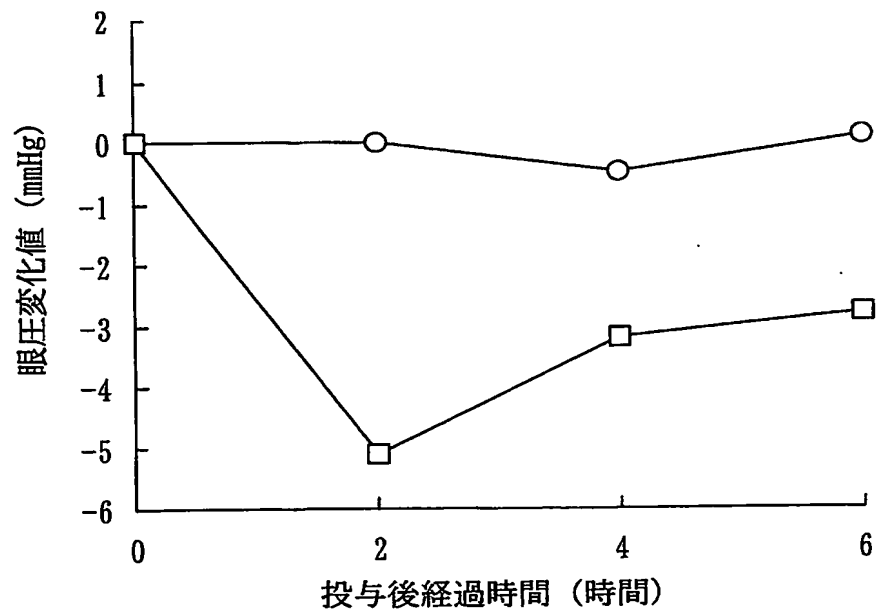


【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



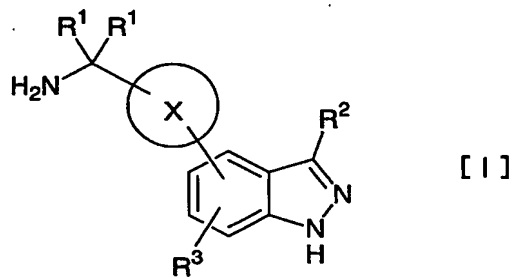
## 【書類名】要約書

## 【要約】

【課題】医薬として有用な新規インダゾール誘導体を創製すること、また、その誘導体の新たな薬理作用を見出すこと。

【解決手段】式〔I〕の化合物またはその塩は、Rhoキナーゼが関与する疾患の治療剤として有用であり、特に緑内障等の眼疾患治療剤に有用である。環Xはベンゼン環またはピリジン環；R<sup>1</sup>は水素原子またはアルキル基；R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は同一または異なって、水素原子、アルキル基、アルケニル基、カルボキシ基およびそのエステル若しくはそのアミド、アリール基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ニトロ基またはシアノ基；上記で規定した各アルキル基、アルケニル基およびアリール基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、ヒドロキシイミノ基および／またはアルコキシイミノ基で置換されていてもよい。

## 【化1】



【選択図】なし

特願 2003-354917

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000206]

1. 変更年月日 2001年 1月 4日

[変更理由] 住所変更

住 所 山口県宇部市大字小串1978番地の96

氏 名 宇部興産株式会社

特願 2 0 0 3 - 3 5 4 9 1 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 7 7 6 3 4 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 6 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 1 9 号

氏 名

参天製薬株式会社